

Gutachten

Renale Denervation zur Behandlung der primären, therapieresistenten, arteriellen Hypertonie

Stand: 17. April 2026



IMPRESSUM

Autorinnen und Autoren

Marie Sebald, Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund

Ute Hansen, Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund

Stephan Rieks, Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund

Recherche und Literaturbeschaffung

Corina Preuß, Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund

Review

Dr. Sandra Janatzek, Bereich Evidenzbasierte Medizin, Medizinischer Dienst Bund

Externes Review

Dr. med. Tina Hardt

Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie, Zusatzbezeichnung Palliativmedizin

Gutachterin des Medizinischen Dienstes Bremen

hausärztlich tätige Internistin in Anstellung

Für die Inhalte des Gutachtens ist allein der Medizinische Dienst Bund verantwortlich.

empfohlene Zitierweise: Medizinischer Dienst Bund. *Renale Denervation zur Behandlung der primären, therapieresistenten, arteriellen Hypertonie*. Essen: 2026

Herausgeber

Medizinischer Dienst Bund (KÖR)

Theodor-Althoff-Str. 47

45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@md-bund.de

Internet: md-bund.de

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
Zusammenfassung	12
1 Auftrag	14
2 Hintergrund	15
2.1 Medizinischer Hintergrund	15
2.2 Blutdruckmessung und Diagnose einer arteriellen Hypertonie	16
2.3 Therapie der arteriellen Hypertonie.....	17
2.4 Beschreibung der Methode	18
3 Methodik/Vorgehen	20
3.1 Definition der Einschlusskriterien.....	20
3.2 Prüfung eines Leitreviews.....	23
3.3 Studienregisterrecherche	24
3.4 Screeningprozess	24
3.5 Datenextraktion	24
3.6 Ergebnissynthese	25
3.7 Bewertung des Verzerrungspotentials	26
3.8 Ableitung der Nutzensaussage.....	26
4 Ergebnisse	28
4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche	28
4.2 Ergebnisse der Recherche in Studienregistern.....	30
4.3 Studienpool.....	32

4.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	35
4.5	Bewertung des Verzerrungspotentials	72
4.6	Ergebnisse zu (patientenrelevanten) Endpunkten	73
4.6.1	Morbidität	73
4.6.2	Lebensqualität	73
4.6.3	Blutdruck	73
4.6.3.1	24-h Blutdruck.....	74
4.6.3.1.1	Systolischer 24-h-Blutdruck.....	74
4.6.3.1.2	Diastolischer 24-h Blutdruck	80
4.6.3.2	Blutdruck unter Praxisbedingungen	86
4.6.3.2.1	Systolischer Blutdruck unter Praxisbedingungen.....	86
4.6.3.2.2	Diastolischer Blutdruck unter Praxisbedingungen	92
4.6.3.3	Tages-Blutdruck	99
4.6.3.3.1	Systolischer Tages-Blutdruck.....	99
4.6.3.3.2	Diastolischer Tages-Blutdruck.....	103
4.6.3.4	Nacht-Blutdruck.....	107
4.6.3.4.1	Systolischer Nacht-Blutdruck	107
4.6.3.4.2	Diastolischer Nacht-Blutdruck.....	111
4.6.3.5	Blutdruck zu Hause	115
4.6.3.5.1	Systolischer Blutdruck zu Hause.....	115
4.6.3.5.2	Diastolischer Blutdruck zu Hause	116
4.6.4	Unerwünschte Ereignisse	117
4.6.4.1	Schwere unerwünschte Ereignisse	118
4.6.4.2	Schlaganfall	119

4.6.4.3	Myokardinfarkt	120
4.6.4.4	Gesamt mortalität.....	121
4.6.5	Endpunktübergreifende Bewertung der Ergebnisse	122
5	Diskussion.....	124
6	Fazit.....	127
7	Literaturverzeichnis	128
Anhang.....		133

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Selektion der systematischen Literaturrecherche	29
Abbildung 2: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 3 Monaten	75
Abbildung 3: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	75
Abbildung 4: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	77
Abbildung 5: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	78
Abbildung 6: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 3 Monaten	81
Abbildung 7: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	81
Abbildung 8: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	83
Abbildung 9: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	84
Abbildung 10: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten	87
Abbildung 11: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten	88
Abbildung 12: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten	90
Abbildung 13: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (passiv mit/ohne Scheinintervention) zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten	91
Abbildung 14: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten	93
Abbildung 15: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten	94

Abbildung 16: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten.....	96
Abbildung 17: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (passiv mit/ohne Scheinintervention) zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten.....	97
Abbildung 18: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten	100
Abbildung 19: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt systolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten	101
Abbildung 20: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt systolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten	102
Abbildung 21: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten	104
Abbildung 22: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt diastolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten	105
Abbildung 23: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt diastolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten.....	106
Abbildung 24: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten	108
Abbildung 25: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt systolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten.....	109
Abbildung 26: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt systolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten	110
Abbildung 27: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten.....	112
Abbildung 28: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt diastolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten	113
Abbildung 29: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt diastolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten	114
Abbildung 30: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen zuhause nach 6 Monaten	116
Abbildung 31: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen zuhause nach 6 Monaten	117
Abbildung 32: Metaanalyse zum Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach 6 Monaten.....	119

Abbildung 33: Metaanalyse zum Endpunkt Auftreten eines Schlaganfalls nach 6 Monaten	120
Abbildung 34: Metaanalyse zum Endpunkt Auftreten eines Myokardinfarkts nach 6 Monaten.....	121
Abbildung 35: Metaanalyse zum Endpunkt Gesamtmortalität nach 6 Monaten.....	122
Abbildung 36: Subgruppenanalyse nach Anzahl der Teilnehmenden in den Studienarmen zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	133
Abbildung 37: Subgruppenanalyse nach Art der renalen Denervation (Radiofrequenz vs. Ultraschall) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten.....	134
Abbildung 38: Subgruppenanalyse nach Art der renalen Denervation (Radiofrequenz vs. Ultraschall) und Anzahl der Elektroden (single vs. multiple) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	134
Abbildung 39: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (passiv mit/ohne Scheinintervention) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	135
Abbildung 40: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten inkl. der 3-Monats Studiendaten von REQUIRE 2022	135
Abbildung 41: Subgruppenanalyse nach Anzahl der Teilnehmenden in den Studienarmen zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	136
Abbildung 42: Subgruppenanalyse nach Art der renalen Denervation (Radiofrequenz vs. Ultraschall) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	136
Abbildung 43: Subgruppenanalyse nach Art der renalen Denervation (Radiofrequenz vs. Ultraschall) und Anzahl der Elektroden (single vs. multiple) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	137
Abbildung 44: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (passiv mit/ohne Scheinintervention) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten	137
Abbildung 45: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten, inkl. der 3-monats Studiendaten von REQUIRE 2022	138

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Definition der arteriellen Hypertonie.....	15
Tabelle 2:	Einschlusskriterien	20
Tabelle 3:	Potenziell relevante Treffer aus Studienregistern	30
Tabelle 4:	Studienpool der eingeschlossenen Studien	32
Tabelle 5:	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	48
Tabelle 6:	Baseline-Charakteristika.....	60
Tabelle 7:	Bewertung des Verzerrungspotentials nach RoB 2 für den Endpunkt 24-h-Blutdruck	72
Tabelle 8:	Ergebnisse zum Endpunkt 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten.....	74
Tabelle 9:	Ergebnisse zum Endpunkt Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten	86
Tabelle 10:	Ergebnisse zum Endpunkt Blutdruck gemessen am Tag nach 6 Monaten	99
Tabelle 11:	Ergebnisse zum Endpunkt Blutdruck gemessen in der Nacht nach 6 Monaten	107
Tabelle 12:	Ergebnisse zum Endpunkt Blutdruck gemessen zuhause nach 6 Monaten.....	115
Tabelle 13:	Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis 6 Monaten.....	118

Abkürzungsverzeichnis

ABPM	Ambulante 24-h-Blutdruckmessung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AF	Vorhofflimmern (englisch: atrial fibrillation)
AHA	American Heart Association
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CCRCT	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
DDD	definierte Tagesdosis (englisch: defined daily dose)
DENERVHTA	Denervación en Hipertensión Arterial
E	Einschlusskriterium
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (englisch: estimated glomerular filtration rate)
ESC	European Society of Cardiology
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H	Stunde(n) (englisch: hour)
I	Intervention
ICM	Implantierter Herzmonitor (englisch: insertable cardiac monitor)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
K	Kontrolle
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzerkrankung
Mg	Milligramm
Min	Minute

Mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertsdifferenz
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PP	Per-protocol
RAAS	Renin-Angiotensin- Aldosteron- System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (englisch: randomized controlled trial)
RDN	Renale Denervation
RoB	Risk of bias
RR	Relatives Risiko
STE	Surrogate Threshold Effect
SAFB	subklinische Vorhofflimmern-Belastung
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SSAHT	standardisierte gestufte blutdrucksenkende Medikation (englisch: standardised stepped-care antihypertensive treatment)
SUE	schwere unerwünschte Ereignisse
TIA	transitorische ischämische Attacke
UE	unerwünschte Ereignisse
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
WHO	Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organisation)
WidO	Wissenschaftliches Institut der AOK

Zusammenfassung

Ziel dieses Gutachtens war es, den Nutzen der renalen Denervation im Vergleich zu einer leitliniengerechten antihypertensiven Therapie zu bewerten.

Der Stellenwert der renalen Denervation wird von nationalen und internationalen Leitlinien vor allem als Behandlungsalternative bei Patientinnen und Patienten mit einem therapierefraktären Bluthochdruck gesehen. Ansonsten empfehlen die Leitlinien für diese Patientinnen und Patienten weitere medikamentöse Behandlungsversuche.

In Anlehnung an die Leitlinien wurde ein therapierefraktärer Bluthochdruck in diesem Gutachten als ein systolischer Praxisblutdruck von mindestens 140 mmHg trotz Behandlung mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten operationalisiert. Damit Studien in diesem Gutachten berücksichtigt werden konnten, mussten Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärem Bluthochdruck randomisiert auf eine Behandlung mit der renalen Denervation oder mit einer leitliniengerechten antihypertensiven Therapie verteilt werden.

Die Bewertung der Behandlungsverfahren erfolgte auf Basis der Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse. Da es das Ziel der renalen Denervation ist, den Blutdruck zu senken, wurde ergänzend der Endpunkt „Blutdruck“ berücksichtigt, der allerdings nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Sollten die Studienergebnisse aufzeigen, dass mit der renalen Denervation eine relevant bessere Blutdrucksenkung erreicht werden kann als mit der alleinigen medikamentösen Therapie, war geplant, in einem nachgelagerten Schritt zu untersuchen, ob dieser Vorteil der renalen Denervation hinsichtlich der Blutdrucksenkung auch zu einem Vorteil hinsichtlich des Risikos für Herz-Kreislauferkrankungen führt. Das heißt, es sollte geprüft werden, ob die Blutdrucksenkung ein valider Surrogatendpunkt für das Risiko von Herz-Kreislauferkrankungen ist.

Es konnte ein systematisches Cochrane-Review aus dem Jahr 2021 identifiziert werden, der die in diesem Gutachten relevante Frage bearbeitet hat. Der Studienpool dieses Cochrane-Reviews wurde – mit Ausnahme von 4 Studien, die nicht berücksichtigt werden konnten – als Grundlage für dieses Gutachten herangezogen. Zusätzlich wurde eine Update-Literaturrecherche durchgeführt, in der weitere 4 relevante Studien identifiziert werden konnten. Insgesamt besteht der Studienpool dieses Gutachtens aus 16 Studien.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse konnte für keinen der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ein Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer leitliniengerechten antihypertensiven Therapie abgeleitet werden.

Der Endpunkt „Blutdruck“ wurde in den Studien auf verschiedene Arten und in verschiedenen Settings erhoben. Es konnten Ergebnisse zum 24-h-Blutdruck, Blutdruck unter Praxisbedingungen, Tagesblutdruck, Nachtblutdruck und zur Heimblutdruckmessung berücksichtigt werden. Die Studienergebnisse wurden metaanalytisch zusammengefasst. In Anlehnung an nationale und internationale Leitlinien wurde dem 24-h-Blutdruck in diesem Gutachten der höchste Stellenwert eingeräumt, da er die validesten Ergebnisse liefert. Die Ergebnisse beziehen sich immer auf eine Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Im Gutachten werden Ergebnisse zum systolischen und zum diastolischen Blutdruck berichtet.

Die Ergebnisse zum 24-h-Blutdruck waren sehr heterogen zwischen den Studien. Daher wurden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Ursachen dieser Heterogenität zu explorieren. Dabei zeigte sich – mit einer Ausnahme – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau über alle Analysen hinweg konnte kein Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer leitliniengerechten antihypertensiven Therapie hinsichtlich des 24-h-Blutdrucks abgeleitet werden.

Die Ergebnisse zum Blutdruck unter Praxisbedingungen waren sogar noch heterogener. Entsprechend wurden dieselben Subgruppenanalysen wie für den 24-h-Blutdruck durchgeführt. In einigen dieser Analysen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile. Dies war vor allem in den Analysen der Fall, in denen Studien berücksichtigt wurden, in denen im Kontrollarm ein relativ schwacher Komparator eingesetzt wurde. Es wurde geprüft, ob die statistisch signifikanten Vorteile auch von klinischer Relevanz sind. Dies konnte nicht bejaht werden; ihre klinische Relevanz ist unklar. In der Gesamtschau über alle Analysen hinweg konnte kein Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer leitliniengerechten antihypertensiven Therapie hinsichtlich des Blutdrucks unter Praxisbedingungen abgeleitet werden.

Auch für die Endpunkte Tagesblutdruck, Nachtblutdruck und Heimblutdruckmessung wurden aufgrund von hoher Heterogenität diverse Subgruppenanalysen durchgeführt. Über die Endpunkte und Subgruppenanalysen hinweg zeigten sich konsistent keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Ausnahme war eine Analyse, in der der statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation allerdings von unklarer klinischer Relevanz war. Insgesamt konnte für diese drei Endpunkte weder ein Vor- noch ein Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer leitliniengerechten antihypertensiven Therapie abgeleitet werden.

Deshalb konnte insgesamt für keine Messmethode ein Vor- oder Nachteil der renalen Denervation abgeleitet werden. In der Gesamtschau über alle Messmethoden hinweg konnten entsprechend hinsichtlich des Blutdrucks keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer leitliniengerechten medikamentösen antihypertensiven Therapie festgestellt werden. Auf eine Surrogatvalidierung des Endpunktes „Blutdruck“ wurde daher verzichtet.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse zeigen sich somit keine Hinweise auf einen Nutzen (oder Schaden) der renalen Denervation im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie.

1 Auftrag

Der Medizinische Dienst Bund wurde am 05.05.2025 vom GKV-Spitzenverband, Abteilung Medizin, beauftragt, ein Gutachten zur renalen Denervation bei arterieller Hypertonie zu erstellen.

Das Ziel des Gutachtens war es, den Nutzen der renalen Denervation (RDN) im Vergleich zu einer leitliniengerechten antihypertensiven Therapie zu bewerten. Insbesondere die klinische Relevanz des Effektes auf die Blutdrucksenkung sowie die Risikoabwägung sollte diskutiert werden.

2 Hintergrund

2.1 Medizinischer Hintergrund

Bluthochdruck (arterielle Hypertonie) ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie beispielsweise koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, chronische Nierenerkrankung und Demenz. Zudem gilt er als eine der führenden vermeidbaren Ursachen der Herz-Kreislauf-Mortalität und Krankheitslast. Wird ein Bluthochdruck frühzeitig erkannt, behandelt und kontrolliert, kann dies maßgeblich dazu beitragen, Folgeerkrankungen zu vermeiden [1].

Eine arterielle Hypertonie wird nach den Angaben in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Hypertonie, wie in Tabelle 1 dargestellt, definiert ([2], S. 10).

Tabelle 1: Definition der arteriellen Hypertonie

Kategorie	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	Und	< 90
Definition der Blutdruckkategorie anhand des in der Arztpraxis in sitzender Position gemessenen Blutdrucks Isolierte systolische Hypertonie wird entsprechend der Messwerte des systolischen Blutdruckes ebenfalls in Schweregrade 1, 2 und 3 unterteilt			

Nach den Ergebnissen der Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA)-Studie aus den Jahren 2014/2015 hat fast jeder dritte Erwachsene (30,9 % der Frauen und 32,8 % der Männer) einen bekannten, ärztlich diagnostizierten Bluthochdruck. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Prävalenz des Bluthochdrucks an. Unter den Personen, die 65 Jahre und älter sind, waren es fast zwei Drittel (63,8 % der Frauen und 65,1 % der Männer) [3].

Aktuellere Zahlen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) aus 2023 berichten eine Prävalenz von 29,3 % (30,13 % der weiblichen und 28,44 % der männlichen Bevölkerung) [4]. Damit scheinen sich diese Zahlen in den letzten Jahren nicht stark verändert zu haben. Sie zeigen aber auch, dass Bluthochdruck eine sehr verbreitete Erkrankung darstellt.

Hiervon ist die therapieresistente primäre Hypertonie abzugrenzen. Sie wird definiert als das Nichterreichen des Zielblutdrucks trotz tolerierter maximaler Dosierung von drei Antihypertensiva (vorzugsweise RAAS-Blocker, Kalziumkanalblocker, thiazidartiges Diuretikum). Dem Nichterreichen des Zielblutdrucks können unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Hierbei sollte ausgeschlossen werden, dass es sich um eine Pseudohypertonie (z. B. durch Weißkittelhypertonie, blutdrucksteigernde Begleitmedikation) oder eine sekundäre Hypertonie handelt ([2], S. 73–74).

Wie häufig eine solche therapieresistente primäre Hypertonie in Deutschland auftritt, wurde bisher nicht erhoben.

In der 2024 veröffentlichten ESC-Leitlinie (European Society of Cardiology) findet die Grandeinteilung von I-III keine Anwendung mehr. Hier wird nur noch zwischen keinem erhöhten Blutdruck (< 120/70 mmHg gemessen unter Praxisbedingungen), erhöhtem Blutdruck (120/70 -< 140/90 mmHg gemessen unter Praxisbedingungen) und dem Vorliegen einer Hypertonie (\geq 140/90 mmHg gemessen unter Praxisbedingungen) unterschieden. Es werden zudem weitere Blutdruckgrenzwerte für die Selbstmessung, den Tagesmittelwert, den 24h-Mittelwert und den Nachtmittelwert für die Einteilung unterschieden [5].

2.2 Blutdruckmessung und Diagnose einer arteriellen Hypertonie

Für die Erhebung des Blutdrucks existieren verschiedene Messmethoden, die sich im Setting bzw. der Dauer der Blutdruckmessung unterscheiden. So können die Erhebung des Praxisblutdrucks, die 24-h-Blutdruckmessung und die Heimblutdruckmessung unterschieden werden. Dadurch, dass die Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt werden und mit unterschiedlichen Anforderungen einhergehen, ist ihre sinnvolle Kombination in der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck wichtig.

Gemäß der NVL-Hypertonie beginnt der Diagnostik-Algorithmus mit einer Praxisblutdruckmessung, für die die praktische Umsetzbarkeit der Messung spricht. Sollte sich bei dieser Messung ein Wert von \geq 140/90 mmHg ergeben, wird für Patientinnen und Patienten eine zweite Blutdruckmessung empfohlen. Patientinnen und Patienten mit Symptomen einer Hypertonie wie z. B. Kopfschmerz, Schwindel oder kognitiven Einschränkungen oder mit etablierten Endorganschäden wird unabhängig von den Ergebnissen eine zweite Blutdruckmessung empfohlen, um mögliche falsch-negative Befunde zu identifizieren [2].

Für die zweite Blutdruckmessung soll eine 24-h-Blutdruckmessung empfohlen werden. Wird eine solche von den Patientinnen und Patienten nicht akzeptiert, sollte eine Heimblutdruckmessung mit einem validierten Gerät erfolgen. Ergeben die Messwerte einen auffälligen Befund (bei der 24-h-Blutdruckmessung: Tagesmittelwert \geq 135/85 mmHg, 24-h-Wert \geq 130/80 mmHg, nächtlicher Mittelwert \geq 120/70 mmHg; bei der Heimblutdruckmessung \geq 135/85 mmHg), gilt die Hypertonie als bestätigt. Die 24-h Blutdruckmessung stellt für die Autorinnen und Autoren der Leitlinie den Goldstandard der nicht invasiven Diagnostik dar. Sie ist in der Lage, Blutdruckwerte in Abhängigkeit der Tätigkeiten der Patientinnen und Patienten abzubilden und sowohl Werte für tags als auch für nachts zu erfassen. Zudem können aus Sicht der Autorinnen und Autoren der Leitlinie Weißkittel- und maskierte Hypertonie sicherer erfasst werden als durch andere diagnostische Verfahren. Bei Adhärenzproblemen gegenüber der 24-h Blutdruckmessung stellt die Heimblutdruckmessung eine Alternative dar. 24-h-Blutdruckmessung und Heimblutdruckmessung ist gemein, dass im Vergleich mit der Praxisblutdruckmessung niedrigere Grenzwerte angelegt werden, da bei Messungen, die nicht durch die Erkrankten selbst durchgeführt werden, von einer ungewohnten Situation ausgegangen werden kann, die sich ggf. auf die Blutdruckwerte auswirken kann [2].

Dieser in der NVL-Hypertonie aufgeführte Diagnose-Algorithmus steht im Einklang mit den Ausführungen in anderen einschlägigen Leitlinien. In der amerikanischen AHA-Clinical Practice Guideline (2025) wird beschrieben, dass die Erhebung des Praxisblutdrucks oft zum Screening auf Bluthochdruck eingesetzt und auch für das Management des Bluthochdrucks genutzt wird. Darüber hinaus wird ausgeführt, dass 24-h-Blutdruckmessung und Heimblutdruckmessung weitere wertvolle Informationen zur Bestätigung der Diagnose und für das Management liefern. Es wird empfohlen, einen Verdacht auf Bluthochdruck mit einer der beiden Methoden abzusichern und für das Monitoring der Titration blutdrucksenkender Medikamente Heimblutdruckmessungen einzusetzen. Die 24-h-Blutdruckmessung, die der de facto Standard für Out-of-Office Blutdruckmessung sei, und Heimblutdruckmessung bieten gemäß den Autorinnen und Autoren der Leitlinie den Vorteil, mehr Messzeitpunkte abbilden zu können, als dies mit der Praxisblutdruckmessung möglich sei. Zudem wird auf eine systematische Übersichtsarbeit der USPSTF verwiesen, gemäß der eine 24-h-Blutdruckmessung das Auftreten von kardio-vaskulären Ereignissen besser prognostizieren konnte als der Praxisblutdruck [6].

Ebenso wird in der ESC-Guideline (2024) ausgeführt, dass für ein opportunistisches Screening typischerweise die Praxisblutdruckmessung eingesetzt wird. Die endgültige Diagnose eines Bluthochdrucks sollte dann mit Hilfe einer 24-h Blutdruckmessung oder einer Heimblutdruckmessung, die auch in der Lage sind, Weißkittel- und maskierte Hypertonie zu detektieren, erfolgen. Für das fortlaufende Management der Bluthochdruckbehandlung einschließlich der Titration der antihypertensiven Medikation werden Out-of-Office-Messungen empfohlen [5].

2.3 Therapie der arteriellen Hypertonie

Wesentliche Ziele der Behandlung der Hypertonie bestehen darin, die krankheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern, die Hypertonie-assoziierte Morbidität zu reduzieren, kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zu vermeiden und die Mortalität zu senken [2]. Dafür wird zunächst patientenindividuell ein Zielwert für den Blutdruck (Praxismessung) definiert, der durch den Einsatz nicht-medikamentöser Therapien – also angestrebten Änderungen des Lebensstils – und dann auch durch den Einsatz medikamentöser Therapien erreicht werden soll. In der Leitlinie wird für die medikamentöse Therapie ein genauer Algorithmus aufgezeigt [2].

Allerdings erreichen trotz Lebensstiländerungen und der Einnahme mehrerer antihypertensiver Medikamente nicht alle Patientinnen und Patienten ihren Zielblutdruck. Diese Patientinnen und Patienten weisen eine therapieresistente Hypertonie auf, die durch die Leitlinie als Nichterreichen des Zielblutdrucks trotz maximaler Dosierung von drei Antihypertensiva (vorzugsweise RAAS-Blocker, Kalziumkanalblocker, thiazidartiges Diuretikum) definiert wird [2]. In der AHA-Guideline wird der therapieresistente Bluthochdruck definiert als ein Blutdruckwert oberhalb des Zielwertes trotz Einnahme von 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen (davon ein Diuretikum in höchster tolerierter Dosis) oder als kontrollierter Bluthochdruck bei Einnahme von ≥ 4 Medikamenten [6]. In der ESC-Leitlinie wird die therapieresistente Hypertonie definiert als ein Blutdruckwert oberhalb des Zielwertes trotz Einnahme von 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen in höchster tolerierter Dosis [5].

Für diese Patientinnen und Patienten schlägt der Algorithmus der NVL in Abhängigkeit des eGFR-Wertes entweder niedrig dosiertes Spironolacton (25 mg) (bei Unverträglichkeit Eplerenon) oder Alphaszeptorblocker bzw. Betablocker als medikamentöse Therapieoptionen vor [2]. Dies deckt sich mit den Empfehlungen der AHA-Guideline, die bei einer therapieresistenten Hypertonie für Patientinnen und

Patienten mit einem eGFR-Wert von ≥ 45 mL/min/1,73 m² die zusätzliche Gabe eines Aldosteronantagonisten empfiehlt. Bei Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Aldosteronantagonisten ist die zusätzliche Gabe eines Amilorid, eines Betablockers, Alpha-blockers, zentral wirkenden Sympatholytikums, Endothelin-Rezeptorantagonisten oder eines direkten Vasodilatators sinnvoll [6]. In der ESC-Leitlinie wird bei einer therapieresistenten Hypertonie empfohlen, zunächst zusätzlich Spironolacton (25–50 mg) zu geben und bei Unverträglichkeit auf Eplerenon auszuweichen. Auch die Gabe von Beta-Blockern könne erwogen werden, wenn diese nicht bereits eingesetzt werden. Abschließend könne die medikamentöse Therapie auch mit Alphablockern, zentral wirkenden blutdrucksenkenden Wirkstoffen oder einem kaliumsparenden Diuretikum intensiviert werden [5].

In einer Gesamtbetrachtung der Empfehlungen der Leitlinien kann abgeleitet werden, dass zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie verschiedene medikamentöse Eskalationsstrategien eingesetzt werden können. Es scheint Konsens zu sein, dass eine Intensivierung der medikamentösen Therapie bei diesen Patientinnen und Patienten angezeigt ist.

Alternativ wird für dieses Patientenkollektiv der Einsatz der renalen Denervation beschrieben. So empfiehlt die NVL Hypertonie, dass die renale Denervation dann angeboten werden kann, wenn das individuelle Therapieziel trotz Ausschöpfen der leitliniengerechten Therapie (Medikation und Lebensstil) nicht erreicht wird [2]. In der AHA-Clinical-Practice-Guideline wird die renale Denervation für sorgfältig selektierte Patientinnen und Patienten, die trotz optimaler Therapie oder nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen gegenüber zusätzlichen antihypertensiven Medikamenten eine therapieresistente Hypertonie (Praxisblutdruck 140–180 mmHg (systolisch) / ≥ 90 mmHg (diastolisch)) aufweisen, als möglicherweise sinnvolle Ergänzung zur medikamentösen Therapie und Lebensstil-Modifikationen beschrieben, um den Blutdruck zu senken. Laut ESC-Leitlinie kann die renale Denervation bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, die nach einer gemeinsamen Risk-Benefit-Discussion ihre Präferenz für die renale Denervation ausdrücken, erwogen werden. Darüber hinaus kann die renale Denervation auch für Patientinnen und Patienten erwogen werden, die sowohl ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder einen unkontrollierten Bluthochdruck aufweisen als auch nach einer gemeinsamen Risk-Benefit-Discussion ihre Präferenz für die renale Denervation ausdrücken [5].

2.4 Beschreibung der Methode

Die Sympathikusaktivität spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung einer arteriellen Hypertonie. Hier setzt die renale Denervation an, deren zugrundeliegende Idee es ist, die sympathische Nervenaktivität zu reduzieren und so eine Abnahme des Blutdrucks zu induzieren. Bei dem katheterbasierten Eingriff werden Nierenerven, die entlang der Nierenarterien verlaufen, verödet. Dadurch werden zum einen die vom Gehirn zu den Nieren verlaufenden efferenten sympathischen Signalwege, die zu einer Blutdrucksteigerung (über erhöhte Reninfreisetzung, Erhöhung des vaskulären Widerstandes in den Nierengefäßen und durch gesteigerte Natrium- und Wasserreabsorption) führen, unterbrochen. Zum anderen kommt es durch Unterbrechung der Signalwege über die afferenten sensorischen Nervenfasern von den Nieren zum Gehirn zu einer Reduktion der sympathischen Aktivität im zentralen Nervensystem. Die Nierenervenablation unterbricht somit die renal-cerebralen Signalwege, die zu einer Blutdrucksteigerung führen [7,8].

Vor der Durchführung der renalen Denervation wird die Nierenarterien-Anatomie untersucht. Hierfür können CT-Angiographie oder MR-Angiographie genutzt werden. Für die sich anschließende renale

Denervation wird ein Katheter über die Arteria femoralis communis, also die Beinschlagader, eingeführt und bis zu den Nierenarterien vorgeschoben. Dort wird gezielt Energie an den zugänglichen Abschnitten der Nierenarterien und gegebenenfalls auch an Seitenästen abgegeben, um – wie beschrieben – die sympathischen Nervenfasern zu veröden. Dabei existieren unterschiedliche Verfahren, um die Ablation durchzuführen. So kann die renale Denervation mittels Radiofrequenz, Ultraschall oder mit Alkohol erfolgen [9].

3 Methodik/Vorgehen

Für die systematische Bewertung der Evidenzlage wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Definition der Einschlusskriterien für Studien und systematische Übersichtsarbeiten
- Potenzielles Leitreview identifizieren und Eignung prüfen
- Durchführung einer systematischen Literaturrecherche nach Studien
- Entscheidung über Ein- und Ausschluss der identifizierten Referenzen anhand der definierten Kriterien
- Datenextraktion
- Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Primärstudien auf Endpunktebene
- Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse
- Endpunktübergreifende Bewertung/Bilanzierung

3.1 Definition der Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien, die Studien bzw. systematische Übersichtsarbeiten erfüllen müssen, um in diesem Gutachten berücksichtigt zu werden, ergeben sich zum einen aus dem Auftrag und zum anderen aus dem Indikationsgebiet der renalen Denervation (siehe dazu auch Absatz 2).

Die Einschlusskriterien sind in Tabelle 2 definiert. Weitere Ausführungen finden sich nachfolgend.

Tabelle 2: Einschlusskriterien

Population ^a	<p>Patientinnen und Patienten mit einer primären, therapieresistenten, arteriellen Hypertonie</p> <p>--> systolischer Blutdruck unter Praxisbedingungen von mindestens 140 mmHg und diastolischer Blutdruck von mindestens 90 mmHg (falls dieser nicht angegeben ist, ein systolischer 24-h-Blutdruck von mindestens 140 mmHg)</p> <p>--> Behandlung mit mindestens 3 Antihypertensiva zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</p>
Intervention	Renale Denervation
Kontrollintervention	Leitliniengerechte Standardbehandlung
Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

	Ergänzend betrachtet – Blutdruck
Studiendesign	RCT oder systematische Übersichtsarbeit von RCTs
Publikationssprache	Deutsch und englisch
Publikationstyp	Volltextpublikation
^a Der Methodik des IQWiGs [10] folgend wurden in diesem Gutachten Studien dann berücksichtigt, wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllten, oder wenn Subgruppenanalysen für die relevante Patientengruppe vorlagen	

Population

Das Einsatzgebiet der renalen Denervation liegt gemäß den Ausführungen einschlägiger Leitlinien in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer primären, therapieresistenten, arteriellen Hypertonie. Entsprechend werden nur Studien berücksichtigt, in denen Patientinnen und Patienten mit einer primären, therapieresistenten, arteriellen Hypertonie behandelt wurden. Dabei wurde Therapieresistenz für dieses Gutachten als ein Praxisblutdruck von mindestens 140/90 mmHg (systolisch/diastolisch) trotz Behandlung mit mindestens 3 Antihypertensiva operationalisiert.

Patientinnen und Patienten, die diese Kriterien erfüllen, leiden häufig an weiteren Erkrankungen wie beispielsweise Vorhofflimmern oder obstruktiver Schlafapnoe. Daher werden in diesem Gutachten prinzipiell auch solche Studien berücksichtigt, in denen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an Co-Morbiditäten leiden. Nicht berücksichtigt wurden allerdings solche Studien, in denen die Co-Morbiditäten derart charakterisierend für das Studienkollektiv waren, dass standardmäßig ein operativer Eingriff zur Behandlung dieser Co-Morbidität durchgeführt wurde. Ebenso wurden keine Studien berücksichtigt, in denen die renale Denervation bei Patientinnen und Patienten nach Organtransplantation durchgeführt wurde. Studien mit derart hochselektiertem Patientenkollektiv lassen nicht erwarten, dazu beitragen zu können, die in diesem Gutachten relevante Frage zu beantworten.

Intervention

Die zu evaluierende Intervention wird durch den Gutachtenauftrag konkret benannt und ist im medizinischen Hintergrund beschrieben.

Als Intervention muss die renale Denervation (unabhängig von der gewählten Durchführungsoption, d. h. von Hochfrequenzstrom, Ultraschall, Alkohol oder anderen Optionen) durchgeführt werden; dabei kann die renale Denervation als Add-on zu einer leitliniengerechten Therapie eingesetzt werden.

Kontrolle

Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Ausführungen in den relevanten Leitlinien wurde entschieden, in diesem Gutachten solche Studien zu berücksichtigen, in denen im Kontrollarm

- eine geeignete medikamentöse antihypertensive Therapie durchgeführt wurde. Idealerweise wurde dabei die bestehende medikamentöse antihypertensive Therapie im Kontrollarm gemäß einer oben skizzierten Vorgehensweise eskaliert. Eingeschlossen wurden auch Studien, in denen

diese medikamentöse Eskalation bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten vorgenommen wurde.

- zumindest die medikamentöse antihypertensive Therapie, die die Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss erhielten, fortgesetzt wurde. Dieses Vorgehen scheint allerdings lediglich für solche Patientinnen und Patienten leitliniengerecht, bei denen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses schon eine entsprechende Eskalation der antihypertensiven Medikation stattgefunden hat.

Zielkriterien

Es wurden die üblichen patientenrelevanten Endpunkte als bewertungsrelevant erachtet. Dabei handelt es sich um

- Mortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Das primäre Behandlungsziel der renalen Denervation ist die Blutdrucksenkung. So soll das Risiko für Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutdruck assoziiert sind – vor allem Herz-Kreislaufkrankungen – reduziert werden. Allerdings ist es auf Grund einer niedrigen Ereignisrate und einer langen benötigten Nachbeobachtungszeit schwierig, in Studien tatsächlich Behandlungseffekte auf das Auftreten bestimmter Erkrankungen erheben zu können. Daher wurden in diesem Gutachten auch Ergebnisse zum Endpunkt

- Blutdrucksenkung

betrachtet. Falls die Studienergebnisse aufzeigen, dass mit der renalen Denervation eine relevant bessere Blutdrucksenkung erreicht werden kann als mit der alleinigen medikamentösen Therapie, war geplant in einem nachgelagerten Schritt zu untersuchen, ob dieser Vorteil der renalen Denervation hinsichtlich der Blutdrucksenkung auch zu einem Vorteil hinsichtlich des Risikos für Herz-Kreislaufkrankungen führt. Das heißt, es wird geprüft, ob eine Blutdrucksenkung ein valider Surrogatendpunkt für das Risiko von Herz-Kreislaufkrankungen ist.

Den Ausführungen in Abschnitt 2.2 kann entnommen werden, dass die verschiedenen Messverfahren in der Diagnose und Therapie des Bluthochdrucks einen Stellenwert besitzen und jeweils wichtige Erkenntnisse liefern können. Dabei scheint die 24-h Blutdruckmessung im ambulanten Bereich die validesten Ergebnisse liefern zu können und im Vergleich zur Praxisblutdruckmessung die Vorteile zu besitzen, Ergebnisse zu einer Vielzahl an Messzeitpunkten während unterschiedlicher Tätigkeiten liefern zu können und nicht die Problematik einer Weißkittel-Hypertonie aufzuweisen.

Daher wird in diesem Gutachten den Ergebnissen zur Blutdrucksenkung, die mittels 24-h-Blutdruckmessung erhoben wurden, der höchste Stellenwert eingeräumt. Ergebnisse, die auf Praxisblutdruckmessungen oder einer Heimblutdruckmessung beruhen, werden ergänzend berücksichtigt und dargestellt.

Studiendesign

Es wurde die Entscheidung getroffen, nur RCTs bzw. systematische Übersichtsarbeiten von RCTs in die Analyse aufzunehmen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da in einer orientierenden Vorrecherche zu diesem Gutachten mehrere relevante RCTs identifiziert werden konnten, weshalb es als nicht notwendig und nicht zielführend erachtet wurde, Studien mit einer niedrigeren Ergebnissicherheit einzubeziehen.

3.2 Prüfung eines Leitreviews

Unter einem Leitreview wird in diesem Gutachten ein methodisch hochwertiges systematisches Review verstanden, das die relevante Fragestellung beantwortet und deshalb als zentrale Evidenzgrundlage dient. Es bildet die Grundlage der Bewertung und wird um eine Update-Recherche ergänzt, mit der aktuellere Studien identifiziert werden, die nach dem Recherchezeitpunkt des Reviews publiziert wurden.

Zu Bearbeitungsbeginn war das Cochrane-Review „Renal denervation for resistant hypertension“ (Pisano 2021) bekannt. Ziel des Reviews war es, die Kurz- und Langzeiteffekte der renalen Denervation zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie in Hinblick auf die Endpunkte tödliche sowie nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, Tod, Krankenhausaufnahme, Lebensqualität, Blutdruckkontrolle, links-ventrikuläre Hypertrophie, kardiovaskuläre und metabolische Profile und Nierenfunktion sowie prozedurbezogene unerwünschte Ereignisse zu evaluieren.

In der Bewertung sollten RCTs und quasi-RCTs berücksichtigt werden, die die renale Denervation mit einer Standard- oder Scheinbehandlung verglichen. Eingeschlossen werden sollten Studien, in denen Patientinnen und Patienten mit einem Blutdruck unter Praxisbedingungen von mindestens 140/90 mmHg (systolisch/diastolisch) (bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 ein Blutdruck von mindestens 130/80 mmHg) behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten diesen Blutdruck trotz einer Behandlung mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Klassen, davon ein Diuretikum, aufweisen.

Zur Identifikation relevanter abgeschlossener und laufender Studien wurde im Juli 2025 eine systematische Literaturrecherche in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- PubMed MEDLINE
- Ovid Embase

Zudem wurden weitere Quellen wie beispielsweise die Literaturverzeichnisse eingeschlossener Studien oder relevanter systematischer Übersichtsarbeiten genutzt, um weitere Studien zu identifizieren.

Das Verzerrungspotential der final eingeschlossenen Studien wurde mit dem RoB 2-Tool (revised tool for Risk of Bias in randomized trials) bewertet.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurde bei der Erstellung dieses Gutachtens festgestellt, dass in dem dargestellten Cochrane-Review die für dieses Gutachten relevante Fragestellung adressiert wurde. Sowohl die Einschlusskriterien als auch die Suchstrategie des Cochrane-Reviews wurden als

plausibel und für dieses Gutachten relevant bewertet. Da es allerdings nicht möglich war, die Ergebnisdarstellung in diesem Cochrane-Review lückenlos nachzuvollziehen, und sich relevante Fragen nicht beantworten ließen, konnte es nicht als Leitreview genutzt werden. Stattdessen wurde das Review insoweit genutzt, als dass der Pool der eingeschlossenen Studien auch für dieses Gutachten genutzt wurde. Das heißt, für den Zeitraum, der durch die Literaturrecherche des Cochrane-Reviews abgedeckt wurde, wurde in diesem Gutachten keine weitere Literaturrecherche durchgeführt.

3.3 Studienregisterrecherche

Zusätzlich zur Datenbankrecherche wurde zur Identifikation nicht publizierter oder noch laufender Studien eine Studienregisterrecherche durchgeführt (Zeitpunkt der Recherche: 24.07.2025). Es wurde in folgenden Registern gesucht:

- Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- Meta-Register ICTRP der WHO (<http://www.who.int/ictip/en/>)

3.4 Screeningprozess

Das Titel-Abstract-Screening der in der Recherche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Referenzen wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepante Einschätzungen wurden konsentiert. Auch die Volltextpublikationen wurden unabhängig voneinander durch zwei Personen dahingehend geprüft, ob sie den Einschlusskriterien entsprachen. Diskrepanzen in der Beurteilung wurden im Dialog gelöst. Nicht relevante Publikationen wurden unter Angabe des Ausschlussgrunds ausgeschlossen.

Das Screening der durch die Studienregisterrecherche identifizierten Studien wurde von einer Person durchgeführt.

3.5 Datenextraktion

Für alle in der Update-Recherche neu identifizierten und eingeschlossenen Primärstudien wurde die Extraktion von Studien- und Patientencharakteristika sowie von relevanten Ergebnissen von einer Person durchgeführt und von einer zweiten Person überprüft. Die Extraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Die extrahierten Studiencharakteristika umfassten u. a. die Anzahl an Studienzentren, die Beobachtungsdauer und wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie Informationen zur Intervention und zur Kontrolle. Neben Alter und Geschlecht wurden weitere relevante Patientencharakteristika extrahiert.

Es war nicht möglich, dem Cochrane-Review alle für eine konsistente Datensynthese nötigen Informationen zu den eingeschlossenen Primärstudien zu entnehmen. Daher wurden auch für die bereits in dem Cochrane-Review aufbereiteten Studien die relevanten Patientencharakteristika und Ergebnisse aus den Studienpublikationen extrahiert. Auch diese Extraktion wurde von einer Person durchgeführt und von einer zweiten Person überprüft.

Abgesehen vom Studienpool wurden aus dem Cochrane-Review keine weiteren Informationen übernommen.

Lagen zu einer Studie leicht abweichende Ergebnisse aus unterschiedlichen Publikationen vor, wurden primär die Ergebnisse der Publikation mit der augenscheinlich besseren Berichtsqualität berücksichtigt.

3.6 Ergebnissynthese

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurden endpunktspezifisch metaanalytisch zusammengefasst. Die Ergebnisse der Einzelstudien und das metaanalytische Ergebnis wurden pro Endpunkt in einem Forest Plot dargestellt.

Für stetige Endpunkte wurde die Mittelwertsdifferenz als Effektmaß verwendet, für dichotome Endpunkte das Relative Risiko.

Die mögliche Heterogenität der Studienergebnisse wurde anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität und anhand des Maßes I^2 untersucht. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn der P-Wert des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität kleiner als 0,05 war. Ferner wurde der Heterogenitätsparameter τ für die Beurteilung der Heterogenität herangezogen.

In Anbetracht der hohen Heterogenität der Studienergebnisse zum Endpunkt Blutdruck wurden für diesen Endpunkt Random Effects Modelle genutzt und Konfidenzintervalle nach der Knapp-Hartung Methode berechnet; die Zwischenstudienvarianz (τ^2) wurde nach der Paule Mandel Methode geschätzt.

Um Gründe für die Heterogenität in den Studienergebnissen zum Blutdruck zu explorieren, wurden Subgruppenanalysen in Hinblick auf zentrale Studiencharakteristika, wie z. B. den gewählten Komparator oder die Art der renalen Denervation, durchgeführt. In diesen Subgruppen wurde derselbe methodische Ansatz wie in der Analyse des gesamten Studienpools verwendet.

Aufgrund der häufig kleinen Studiengröße und damit teilweise einhergehender Imbalancen in den Baseline Charakteristika zwischen Studienteilnehmenden der Interventions- und Kontrollgruppe wurden in den Metaanalysen zum Blutdruck bevorzugt Werte zu dessen Veränderung von Baseline zum jeweiligen Follow-up Zeitpunkt berücksichtigt. Sofern eine Studie keine Veränderungswerte berichtete, wurden ersatzweise die Rohwerte zum jeweiligen Follow-up Zeitpunkt herangezogen.

Für Endpunkte der Kategorie „unerwünschte Ereignisse“ wurden regelhaft Fixed Effects Modelle verwendet, um die Studienergebnisse metaanalytisch zusammen zu fassen. Dabei wurden die relativen Risiken für das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nach der Mantel Haenszel Methode gepoolt.

Alle Metaanalysen erfolgten zeitpunktspezifisch. Es wurden einerseits Ergebnisse zu Monat 2-3 sowie andererseits Ergebnisse zu Monat 6 nach Randomisierung quantitativ synthetisiert.

Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde zusätzlich die klinische Relevanz der Ergebnisse bewertet. Der Hintergrund ist, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nicht automatisch bedeutet, dass der Unterschied klinisch von Bedeutung bzw. für Patientinnen und Patienten spürbar ist. Insbesondere bei großen Studien können sehr kleine Effekte die statistische Signifikanz erreichen. Die Bewertung der klinischen Relevanz dient deshalb dazu, die Größenordnung eines statistisch signifikanten Unterschiedes im Hinblick auf seine klinische Bedeutsamkeit einzuordnen. Ein statistisch signifikanter Vorteil der Intervention gegenüber der Kontrolle, dessen klinische Relevanz unklar ist, kann nicht zur Feststellung eines Nutzens der Intervention im Vergleich zur Kontrolle beitragen.

Die Bewertung der klinischen Relevanz erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [10]. Bei stetigen Zielgrößen wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet, wenn das 95 %-KI für die standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) bei negativen Werten vollständig unterhalb von -0,2 und bei positiven Werten oberhalb von 0,2 lag. Bei Responderanalysen mit adäquatem Responsekriterium wurde die klinische Relevanz bereits beim Vorliegen statistischer Signifikanz als gegeben betrachtet. Dasselbe galt für binäre Zielgrößen zur Gesamtmortalität sowie für binäre Zielgrößen zu schwerwiegenden/schweren Symptomen bzw. schwerwiegenden/schweren unerwünschten Ereignissen. Bei binären Zielgrößen, die nicht schwerwiegende/schwere Symptomatik bzw. nicht schwerwiegende/schwere unerwünschte Ereignisse betreffen, wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet, wenn das 95 %-KI für das Relative Risiko vollständig unterhalb von 0,9 lag. Falls das jeweilige Kriterium nicht erfüllt war, wurde festgestellt, dass die klinische Relevanz des Effektes unklar ist.

3.7 Bewertung des Verzerrungspotentials

Für die Bewertung des Verzerrungspotentials wurde das RoB 2-Tool genutzt. Für alle Studien wurde das Verzerrungspotential anhand dieses Tools unabhängig von zwei Gutachterinnen und Gutachtern bestimmt. Abweichende Bewertungen wurden in einer Diskussion konsentiert.

3.8 Ableitung der Nutzaussage

Für jeden Endpunkt wurde studienübergreifend ermittelt, ob sich ein Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer leitliniengerechten, antihypertensiven Therapie ergab.

Falls dies der Fall war, wurde die Ergebnissicherheit des studienübergreifenden Ergebnisses zu diesem Endpunkt bewertet. Sie wurde in 4 Kategorien eingeteilt: Nachweis/Hinweise/erste Hinweise/keine Hinweise. Die Kategorie „Nachweis“ ist die höchste Ergebnissicherheit, die Kategorie „Hinweise“ zeigt eine mittlere Ergebnissicherheit an und die Kategorie „erste Hinweise“ ist die niedrigste Ergebnissicherheit. Die Kategorie „keine Hinweise“ traf dann zu, wenn keine der ersten drei Kategorien zutrifft, wenn also weder ein Nachweis eines Vorteils (bzw. Nachteils) noch Hinweise oder erste Hinweise auf einen Vorteil (bzw. Nachteil) der renalen Denervation gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie abgeleitet werden konnten.

Für die Einstufung in die 4 Kategorien waren die folgenden Aspekte maßgeblich:

- das Verzerrungspotential der Ergebnisse zu diesem Endpunkt in den verschiedenen Studien
- die Verfügbarkeit von Ergebnissen zu diesem Endpunkt im Studienpool
- die Konsistenz der Ergebnisse der verschiedenen Studien zu diesem Endpunkt
- die Anwendbarkeit/Übertragbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Studien zu diesem Endpunkt.

Falls sich für einen Endpunkt weder ein Vorteil noch ein Nachteil der renalen Denervation gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie ergab, wurde die Kategorie „keine Hinweise“ zugeordnet. Dies traf auch dann zu, wenn keine Daten zum betrachteten Endpunkt vorlagen.

Bei unklarer klinischer Relevanz eines statistisch signifikanten Ergebnisses wurde weder ein Vorteil noch ein Nachteil abgeleitet. Entsprechend wurde in diesen Fällen die Kategorie „keine Hinweise“ zugeordnet.

Die Formulierung für die vierte Kategorie lautete „Es liegen keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil vor“ bzw. „Es liegen keine Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden vor“.

Darüber hinaus erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung der renalen Denervation im Vergleich mit einer leitliniengerechten, antihypertensiven Therapie. Dazu wurden die studienübergreifenden Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte sowie die zugehörigen Ergebnissicherheiten bilanziert (im Sinne einer Nutzen-Schaden-Abwägung) und auf diese Weise eine Gesamtaussage abgeleitet.

Für die Ableitung der Nutzaussage ist zu beachten, dass es sich beim Endpunkt Blutdruck nicht um einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt handelt. Vielmehr wird der Blutdruck als Surrogatendpunkt bewertet. Um den Blutdruck tatsächlich als validen Surrogatendpunkt berücksichtigen zu können und aus einem Vorteil der renalen Denervation gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie hinsichtlich des Endpunktes Blutdruck auf einen Vorteil hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes (kardiovaskuläre Ereignisse) schließen zu können, muss zunächst eine Surrogatvalidierung durchgeführt werden. Dabei muss untersucht werden, ob der Effekt der renalen Denervation (im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie) auf den patientenrelevanten Endpunkt – kardiovaskuläre Ereignisse – in ausreichendem Maße durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt Blutdruck erklärt wird.

Eine solche Surrogatvalidierung sollte durchgeführt werden, falls sich in diesem Gutachten relevante Vor- oder Nachteile der renalen Denervation hinsichtlich des Blutdrucks zeigten.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Im Cochrane-Review besteht der Studienpool aus 16 Studien, die gemäß Methodik des vorliegenden Gutachtens auch berücksichtigt werden sollten. Allerdings stellte sich bei eingehender Prüfung der relevanten Publikationen zu diesen Studien heraus, dass nicht alle Studien tatsächlich auch im vorliegenden Gutachten berücksichtigt werden konnten. Folgende Studien, die sich im Studienpool des Cochrane-Review befinden, wurden im vorliegenden Gutachten nicht berücksichtigt.

Bei der Studie Franzen 2012 handelt es sich nicht um einen RCT. Daher kann die Studie für dieses Gutachten nicht berücksichtigt werden.

Bei der Publikation zur Studie Moiseeva 2020-B handelt es sich lediglich um ein Abstract, eine Volltextpublikation konnte nicht identifiziert werden. Daher kann die Studie für dieses Gutachten nicht berücksichtigt werden.

Bei der Publikation zur Studie Moiseeva 2020-M handelt es sich lediglich um ein Abstract, eine Volltextpublikation konnte nicht identifiziert werden. Daher kann die Studie für dieses Gutachten nicht berücksichtigt werden.

Bei der Publikation zur Studie RELIEF handelt es sich lediglich um ein Abstract, eine Volltextpublikation konnte nicht identifiziert werden. Daher kann die Studie für dieses Gutachten nicht berücksichtigt werden.

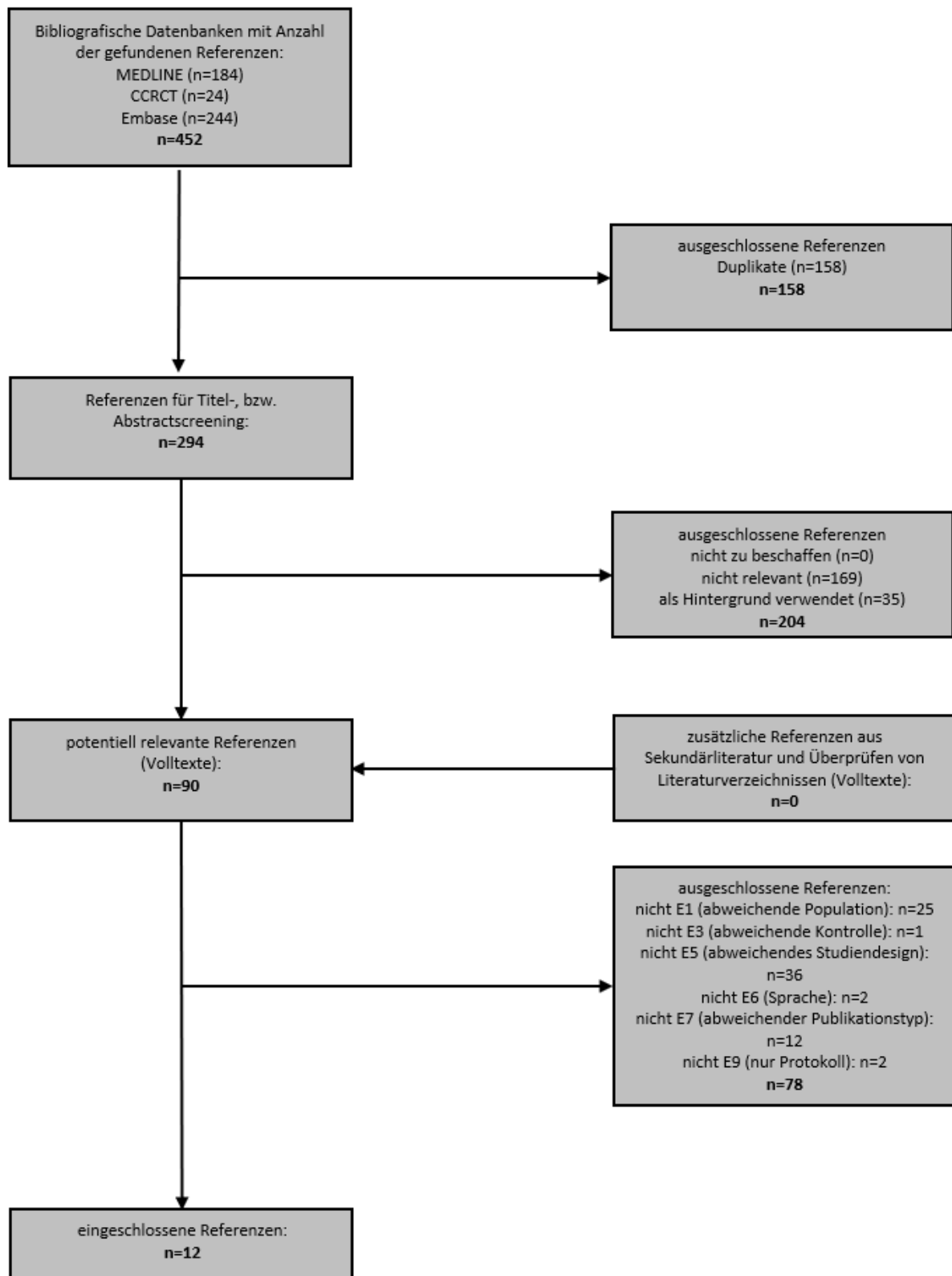
Somit können 12 Studien aus dem Cochrane-Review für dieses Gutachten berücksichtigt werden.

Die zusätzlich durchgeführte systematische Literaturrecherche lieferte $n = 452$ Treffer. Nach Ausschluss von $n = 158$ Duplikaten verblieben $n = 294$ Treffer für das Titel- und Abstract-Screening. Davon wurden $n = 90$ im Volltext gesichtet.

Zwölf Publikationen zu fünf Primärstudien wurden als relevant für das Gutachten betrachtet. Dabei handelt es sich bei einer der fünf Primärstudien um eine Studie, die bereits im Cochrane-Review berücksichtigt wurde, und bei den verbleibenden vier Studien um zusätzlich identifizierte Studien. Eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Angabe der Ausschlussgründe findet sich im Anhang. In Abbildung 1 ist der Selektionsprozess der systematischen Literaturrecherche abgebildet.

Damit besteht der Studienpool, der für dieses Gutachten genutzt werden konnte, aus insgesamt 16 Studien. Von diesen wurden 12 aus dem Studienpool des Cochrane-Reviews übernommen und 4 weitere wurden durch die aktualisierte Literaturrecherche identifiziert.

Abbildung 1: Selektion der systematischen Literaturrecherche



4.2 Ergebnisse der Recherche in Studienregistern

Die Recherche in den Studienregistern lieferte nach Ausschluss von Duplikaten 256 Treffer. Von diesen wurden 15 als potenziell relevant eingestuft. Diese Treffer sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Es ist auffallend, dass nur eine der in den Studienregistern identifizierten Studien ein angestrebtes Zieldatum in der Zukunft hat. Alle weiteren Registereinträge verweisen auf Studien, für die ein geplantes Fertigstellungsdatum eingetragen ist, das teilweise weit in der Vergangenheit liegt. Dabei ist zwischen solchen Studien zu unterscheiden, für die gemäß Registereintrag bereits mit der Rekrutierung begonnen wurde (N = 7) und solchen, für die dies zumindest aus dem Registereintrag nicht klar abgeleitet werden kann (N = 7).

Für keine dieser Studien mit geplantem Fertigstellungsdatum in der Vergangenheit scheint es wahrscheinlich, dass noch Ergebnisse publiziert werden, die für dieses Gutachten relevant wären. Dies ist insbesondere für die Studie SYMPLICITY HTN-4 bedauerlich, in die bereits 44 Patientinnen und Patienten aufgenommen wurden, die dann aber auf Grund der negativen Ergebnisse der Studie SYMPLICITY HTN-3 abgebrochen wurde.

Tabelle 3: Potenziell relevante Treffer aus Studienregistern

Identifizier/Titel	Land Fallzahl Status Last Update Posted	Studienstart Studienende (Primary Completion)	Intervention /Kontrolle
Studien mit geplantem Studienende in der Zukunft			
NCT05590871 FlashPoint Renal Denervation Under Columbus 3D Mapping System Guidance for Treating Hypertension	China 180 (Estimated) Recruiting 2024-11-20	2023-03-31 2025-12-31 (Estimated)	Renal Denervation (FlashPoint renal denervation system) Sham-Kontrolle
Studien mit geplantem Studienende in der Vergangenheit (unwahrscheinlich, dass noch Ergebnisse veröffentlicht werden)			
NCT0405285 Effect of Renal Denervation on Atrial Fibrillation (ERDAF)	Griechenland Enrollment 30 (Estimated) Unknown Status 2019-08-13	2020-01-01 (Estimated) 2022-12-31 (Estimated)	Renal Denervation (using radiofrequency, ultrasound, or perivascular injection of neurotoxic agents) Conventional drug therapy of resistant hypertension
NCT03758196 Renal Sympathetic Denervation From the Adventitia on Resistant Hypertension (RSDARH)	China 126 (Estimated) Unknown Status 2020-03-12	2018-10-31 2020-12-31 (Estimated)	Renal Denervation Optimized medication regimen
NCT02102126 Effect of Renal deNervation on Arterial Stiffness and Haemodynamics in Patients With Uncontrolled hypertension (ENSURE) (ENSURE)	China 400 (Estimated) Unknown Status 2014-04-02	2014-09 2017-09 (Estimated)	Renal denervation baseline anti-hypertensive medications.
NCT01939392 Rapid Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension II (RAPID II)	Italien 0 Withdrawn 2015-08-18	2013-09 2015-09 (Estimated)	Renal Denervation (OneShot™ Renal Denervation System) Optimal Medical Therapy

Identifizier/Titel	Land Fallzahl Status Last Update Posted	Studienstart Studienende (Primary Completion)	Intervention /Kontrolle
NCT01785732 Renal Sympathetic Denervation and Insulin Sensitivity (RENSYMPIS Study) (RENSYMPIS)	Finnland 60 (Estimated) Unknown status 2013-02-11	2013-01 2014-01 (Estimated)	Renal Denervation optimization of medical therapy
NCT01713270 Renal Sympathetic Denervation in Patients With Drug-resistant Hypertension and Symptomatic Atrial Fibrillation (RSDforAF)	China 200 (Estimated) Unknown Status 013-07-08	2012-07 2014-10 (Estimated)	renal denervation (Celsius Thermocool, Biosense Webster, Diamond Bar, California) baseline antihypertensive medication at the original doses, without any changes
NCT01522430 Study of Catheter Based Renal Denervation Therapy in Hypertension (DEPART)	Belgien 120 (Estimated) Unknown status 012-01-31	2012-01 2014-12 (Estimated)	renal denervation (Symplicity catheter) Sham-Kontrolle
NCT03511313 Renal Denervation With Sterile Irrigated Deflectable Ablation Catheter Used in Renal Artery in Primary Hypertension	China 264 (Estimated) Unknown Status 2018-04-27	2018-04-11 2020-06 (Estimated)	Renal denervation Sham-Kontrolle
Studien mit geplantem Studienende in der Vergangenheit, die rekrutierten Ergebnisse konnten nicht identifiziert werden, weitere Veröffentlichung unwahrscheinlich			
NCT02444442 Sham Controlled Clinical Trial of Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension	Australien 105 (Estimated) [Anm.: mindestens 5 bzw. 1 zu Intervention bzw. Kontrolle randomisiert] Completed Last Update Posted 2023-09-14	2015-06 2020-04	Deliberate disruption of the renal nerves via radio frequency energy Sham-Kontrolle
NCT01972139 Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension - SYMPPLICITY HTN-4 (HTN-4)	USA 44 Completed 2017-04-26 (In light of the results of the SYMPPLICITY HTN-3 trial, Medtronic will discontinue the already suspended SYMPPLICITY HTN-4 trial)	2013-10 2014-07	Renal Denervation (Symplicity Renal Denervation System) Sham-Kontrolle
NCT01903187 EnligHTN IV Trial - Multicenter Sham-controlled RCT of Renal Denervation for Hypertension (EnligHTN-IV)	USA 4 Terminated 2019-02-15 (There were no safety or effectiveness concerns. There were concerns about completing enrollment due to a competitive device's potential approval)	2013-10 2014-06	EnligHTN Renal Denervation Sham-Kontrolle
NCT01895140 A Study of Renal Denervation in Patients With Treatment Resistant Hypertension (PaCE)	Kanada 8 Terminated 2014-10-13 (Manufacturer updated device technology)	2013-10 2014-10	Renal denervation (Medtronic Symplicity™ Catheter Device) standard treatment
NCT01874470	China 3 Terminated	2013-05 2014-05	Renal denervation (Allegro Renal Denervation System (AngioCare))

Identifizier/Titel	Land Fallzahl Status Last Update Posted	Studienstart Studienende (Primary Completion)	Intervention /Kontrolle
Renal Denervation by Allegro System in Patients With Resistant Hypertension	2016-10-20		Continued usage of 3 or more antihypertensive medications of different classes, including a diuretic
NCT01865240 Renal Denervation for Resistant Hypertension (RDNP-2012-01)	Australien 5 Terminated 2018-11-05 (No new participants enrolled. Protocol has been superseded)	2012-02 2013-10	Renal Denervation (Symplicity Renal Denervation Catheter) Usual Care

4.3 Studienpool

In Tabelle 4 sind alle Referenzen zu den 16 eingeschlossenen Studien angegeben.

Tabelle 4: Studienpool der eingeschlossenen Studien

SYMPPLICITY HTN-2 2010	Registereintrag	NL-OMON35153, NCT00888433
	Protokoll/Designpublikation	-
	Ergebnispublikationen	<p>Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903–09. [11]</p> <p>Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Cardiorespiratory Response to Exercise After Renal Sympathetic Denervation in Patients With Resistant Hypertension. J Am Coll Cardiol 2011; 58 (11): 1176-1182. [12]</p> <p>Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized Controlled Trial. Circulation 2012; 126 (5) :2976-2982. [13]</p> <p>Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. Eur Heart J 2014; 35 (26): 1752-1759. [14]</p>
SYMPPLICITY HTN-3 2014	Registereintrag	NCT01418261
	Protokoll/Designpublikation	Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: Rationale and Design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. Clin Cardiol 2012; 35 (9): 528–535. [15]
	Ergebnispublikationen	<p>Bakris GL, Townsend RR, Liu M, et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. J Am Coll Cardiol 2014; 64 (11): 1071–1078. [16]</p> <p>Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. N Engl J Med 2014; 370 (15): 1393-1401. [17]</p> <p>Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. 12-Month Blood Pressure Results of Catheter-Based Renal Artery Denervation for Resistant Hypertension The SYMPPLICITY HTN-3 Trial. J Am Coll Cardiol 2015; 65 (13): 1314-1321. [18]</p> <p>Flack JM, Bhatt DL, Kandzari DE, et al. An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and Non-African Americans in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. J Am Soc Hypertens 2015; 9 (10): 769–779. [19]</p> <p>Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. Eur Heart J 2015; 36: 219–227. [20]</p>

		Kario K, Bhatt DL, Brar S, et al. Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure Insights From SYMPLICITY HTN-3 and SYMPLICITY HTN-Japan. <i>Hypertension</i> 2015; 66 (6): 1130-1137. ^a [21]
OSLO RDN 2014	Registereintrag	NCT01673516
	Protokoll/Designpublikation	-
	Ergebnispublikationen	Fadi Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. <i>Hypertension</i>. 2014; 63 (5): 991–999. [22] Bergo KK, Larstorp AC, Hoffmann P, et al. Renal sympathetic denervation lowers systemic vascular resistance in true treatment-resistant hypertension, <i>Blood Press</i> 2021, 30 (1): 31-40. [23]
PRAQUE 2015	Registereintrag	NCT01560312
	Protokoll/Designpublikation	Toušek P, Widimský J Jr, Rosa J, et al. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: rationale and design of a multicenter randomized study—Prague-15. <i>Cor et Vasa</i> 2014; 56: e235–e239. [24]
	Ergebnispublikationen	Rosa J, Zelinka T, Petrák O, et al. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? <i>J Hum Hypertens</i> 2014; 28 (11):684–688. [25] Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. <i>Hypertension</i> 2015; 65 (2): 407–413. [26] Rosa J, Widimský P, Waldauf P, et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension One-Year Outcomes of Randomized PRAQUE-15 Study. <i>Hypertension</i> 2016; 67 (2): 397-403. [27] Rosa J, Widimský P, Waldauf P, et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAQUE-15 study. <i>J Hypertens</i> 2017; 35 (5): 1093–1099. [28]
DENER-HTN 2015	Registereintrag	NCT01570777
	Protokoll /Designpublikation	-
	Ergebnispublikationen	Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised anti-hypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2015; 385 (9981): 1957-1961. [29]
Desch 2015	Registereintrag	NCT01656096
	Protokoll/Designpublikation	-
	Ergebnispublikationen	Desch S, Okon T, Heinemann D, et al (2015) Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. <i>Hypertension</i> 2015; 65 (6): 1202–1208. [30] Fengler K, Heinemann D, Okon T, et al. Renal denervation improves exercise blood pressure: insights from a randomized, sham-controlled trial. <i>Clin Res Cardiol</i> 2016; 105 (7): 592-600. [31]
HTN-JAPAN 2015	Registereintrag	NCT01644604
	Protokoll/Designpublikation	-
	Ergebnispublikationen	Kario K, Ogawa H, Okumura K, et al. SYMPLICITY HTN-Japan—first randomized controlled trial of catheterbased renal denervation in Asian patients. <i>Circ J</i> 2015; 79 (6): 1222–1229. [32] Kario K, Bhatt DL, Brar S, et al. Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure Insights From SYMPLICITY HTN-3 and SYMPLICITY HTN-Japan. <i>Hypertension</i> 2015; 66 (6): 1130-1137. ^a [21]
RESET 2016	Registereintrag	NCT01459900
	Protokoll/Designpublikation	-

	Ergebnispublikationen	<p>Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, doubleblinded 24-h blood pressure-based trial. J Hypertens 2016; 34 (8): 1639–1647. [33]</p> <p>Peters CD, Mathiassen ON, Vase H, et al. The effect of renal denervation on arterial stiffness, central blood pressure and heart rate variability in treatment resistant essential hypertension: a substudy of a randomized sham-controlled double-blinded trial (the ReSET trial). Blood Press 2017; 26 (6): 366-380. [34]</p> <p>Engholm M, Bertelsen JB, Mathiassen ON, et al. Effects of renal denervation on coronary flow reserve and forearm dilation capacity in patients with treatment-resistant hypertension. A randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial. Int J Cardiol 2017; 250: 29-34. [35]</p>
DENERVHTA 2016	Registereintrag	NCT02039492
	Protokoll/Designpublikation	-
	Ergebnispublikationen	<p>Oliveras A, Armario P, Clarà A, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study—a randomized controlled trial. J Hypertens 2016; 34 (9): 1863–1871. [36]</p> <p>de la Sierra A, Pareja J, Armario P, et al. Renal Denervation vs. Spironolactone in Resistant Hypertension: Effects on Circadian Patterns and Blood Pressure Variability. Am J Hypertens 2016; 30 (1): 37-41. [37]</p> <p>Oliveras A, Armario P, Sans L, et al. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. J Clin Hypertens 2018; 20 (1): 69–75. [38]</p>
SYMPATHY 2017	Registereintrag	NCT01850901, NL-OMON39831, NL-OMON37568
	Protokoll/Designpublikation	Vink EE, de Beus E, de Jager RL, et al. The effect of renal denervation added to standard pharmacologic treatment versus standard pharmacologic treatment alone in patients with resistant hypertension: rationale and design of the SYMPATHY trial. Am Heart J 2014; 167 (3): 308–314. [39]
	Ergebnispublikationen	<p>de Jager RL, de Beus E, Beeffink MMA, et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation The SYMPATHY Trial. Hypertension 2017; 69 (4): 678-684. [40]</p> <p>de Beus E, de Jager RL, Beeffink MMA, et al. Salt intake and blood pressure response to percutaneous renal denervation in resistant hypertension. J Clin Hypertens 2017; 19 (11): 1125–1133. [41]</p>
INSPIRED 2017	Registereintrag	NCT01505010
	Protokoll/Designpublikation	Jin Y, Jacobs L, Baelen M, et al. Rationale and design of the Investigator-Steered Project on Intravascular Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension (INSPIRED) trial. Blood Press 2014; 23 (3): 138–146. [42]
	Ergebnispublikationen	Jacobs L, Persu A, Huang QF, et al. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. Blood Press 2017; 26 (6): 321-331. [43]
Warchol 2018	Registereintrag	NCT01366625
	Protokoll/Designpublikation	-
	Ergebnispublikationen	Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. Hypertension 2018; 72 (2): 381-390. [44]
RADIANCE TRIO 2021	Registereintrag	NCT02649426, NL-OMON50414
	Protokoll/Designpublikation	Mauri L, Kario K, Basile, et al. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: The RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs. Am Heart J 2018; 195: 115-129. [45]
	Ergebnispublikationen	<p>Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. Lancet 2021; 397 (10293): 2476-2486. [46]</p> <p>Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, et al. Effects of Renal Denervation vs Sham in Resistant Hypertension After Medication Escalation Prespecified Analysis at 6 Months of the RADIANCE-HTN TRIO Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol 2022; 7 (12): 1244-1252. [47]</p>

		Bloch MJ, Kirtane AJ, Azizi M, et al. 36-month durability of ultrasound renal denervation for hypertension resistant to combination therapy in RADIANCEHTN TRIO. <i>Hypertens Res</i> 2024; 47 (12): 3467–3472. [48]
REQUIRE 2022	Registereintrag	NCT02918305
	Protokoll/Designpublikation	Mauri L, Kario K, Basile, et al. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: The RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs. <i>Am Heart J</i> 2018; 195: 115-129. ^a [45]
	Ergebnispublikationen	Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. <i>Hypertens Res</i> 2022; 45 (2): 221–231. [49] Kario K, Kai H, Nanto S, et al. Anti-hypertensive medication adherence in the REQUIRE trial: posthoc exploratory evaluation. <i>Hypertens Res</i> 2023; 46 (8): 2044–2047. [50]
Heradien 2022	Registereintrag	NCT01990911
	Protokoll/Designpublikation	-
	Ergebnispublikationen	Heradien M, Mahfoud F, Greyling C, et al. Renal denervation prevents subclinical atrial fibrillation in patients with hypertensive heart disease: Randomized, sham-controlled trial. <i>Heart Rhythm</i> 2022; 19 (11): 1765–1773. [51]
IBERIS 2024	Registereintrag	NCT02901704
	Protokoll/Designpublikation	-
	Ergebnispublikationen	Jiang X, Mahfoud F, Li W, et al. Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation in Chinese Patients With Uncontrolled Hypertension: The Randomized, Sham-Controlled, Multi-Center Iberis-HTN Trial. <i>Circulation</i> 2024; 150 (20): 1588–1598. [52]
Publikationen, aus denen die Ergebnisse verwendet werden, sind hervorgehoben. a: Publikation zu zwei Studien zugeordnet		

4.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

In allen 16 eingeschlossenen Studien wurde die renale Denervation zusätzlich zu einer medikamentösen antihypertensiven Therapie angewendet. In 6 der 16 eingeschlossenen Studien wurde in der Kontrollgruppe eine Scheinbehandlung (Sham) zusätzlich zur medikamentösen antihypertensiven Therapie angewendet. Nachfolgend werden die Charakteristika der 16 Studien beschrieben.

SYMPPLICITY HTN-2 2010

Bei der Studie SYMPPLICITY HTN-2 handelt es sich um einen multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten während einer 2-wöchigen Screeningphase trotz einer Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten einen ambulant zu Hause erhobenen systolischen Blutdruck von 160 mmHg (bei Diabetes Mellitus 150 mmHg) oder mehr aufweisen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Symplicity-Katheter (Medtronic, Mountain View, CA, USA) als Add-on zur antihypertensiven Medikation zu Baseline durchgeführt (da es sich um eine der älteren Studien in diesem Gutachten handelt, wird – auch wenn in der Publikation nicht explizit beschrieben – davon ausgegangen, dass ein Ein-Elektroden-Katheter eingesetzt wurde). Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils bis zu 6 niedrig-energetische Ablationen durchgeführt.

Im Kontrollarm wurden die Patientinnen und Patienten mit der antihypertensiven Medikation wie zu Baseline behandelt.

In beiden Behandlungsarmen waren Medikationsänderungen nur dann erlaubt, wenn dies wegen Änderungen im Blutdruck mit einhergehender klinischer Symptomatik als medizinisch notwendig erachtet wurde.

Zwischen Juni 2009 und Januar 2010 wurden an 24 Zentren in Europa, Australien und Neuseeland 106 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (52 in den Behandlungsarm, 54 in den Kontrollarm).

Nach 6 Monaten seit Randomisierung wurde Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe die Behandlung mit der renalen Denervation angeboten. Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde von Ardian gesponsert. Der Sponsor war am Design der Studie beteiligt. Darüber hinaus war der Sponsor verantwortlich, die Daten zu erheben, zu monitoren und zu managen.

SYMPPLICITY HTN-3 2014

Bei der Studie SYMPPLICITY HTN-3 handelt es sich um einen Sham-kontrollierten multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des ersten Screenings trotz einer stabilen Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen (darunter ein Diuretikum) unter Praxisbedingungen einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg oder mehr aufweisen. Patientinnen und Patienten mussten anschließend über 2 Wochen vor dem zweiten Screening, in denen keine Medikationsänderungen erlaubt waren, ihren ambulanten Blutdruck erheben. Zum zweiten Screening musste der systolische Blutdruck unter Praxisbedingungen 160 mmHg oder mehr und der systolische 24-h-Blutdruck 135 mmHg oder mehr betragen.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Ein-Elektroden-Symplcity-Katheter (Medtronic, Mountain View, CA, USA) als Add-on zur antihypertensiven Medikation zu Baseline durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils ungefähr 4-6 niedrig-energetische (8 Watt) bis zu 2-minütige Ablationen durchgeführt. Dabei wurden die Ablationspunkte helikal angeordnet.

Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine Sham-Behandlung zusätzlich zur antihypertensiven Medikation zu Baseline.

Die antihypertensive Medikation sollte in beiden Behandlungsgruppen für mindestens 6 Monate unverändert bleiben. Ausnahmen waren Notfallsituationen, in denen Umstellungen medizinische indiziert waren.

Zwischen Mai 2012 und Oktober 2014 wurden an 15 Zentren in Frankreich 106 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (53 in den Behandlungsarm, 53 in den Kontrollarm).

Nach 6 Monaten seit Randomisierung wurde Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe die Behandlung mit der renalen Denervation angeboten. Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde von Medtronic gesponsert. Der Sponsor war am Design der Studie beteiligt und war für die Datenerhebung verantwortlich. Darüber hinaus hatte der Sponsor das Recht, das Manuskript zu reviewen.

OSLO RDN 2014

Bei der Studie Oslo handelt es sich um einen monozentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings trotz einer Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten (darunter ein Diuretikum) in höchster tolerierter Dosis einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg unter Praxisbedingungen und einen durchschnittlichen ambulanten systolischen Blutdruck von über 135 mmHg nach überwachter Medikamenteneinnahme aufweisen. Zwei Wochen vor Erhebung der qualifizierenden Blutdruckmessungen musste die Medikation stabil sein und eine Medikationsänderung war nicht angedacht.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Symplicity-Katheter (Ardian, Mountain View, CA) zusätzlich zur antihypertensiven Medikation, die nach Möglichkeit unverändert fortgeführt werden sollte, durchgeführt (da es sich um eine der älteren Studien in diesem Gutachten handelt, wird – auch wenn in der Publikation nicht explizit beschrieben – davon ausgegangen, dass ein Ein-Elektroden-Katheter eingesetzt wurde). Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils 6–11 Ablationen durchgeführt.

Im Kontrollarm wurde eine antihypertensive, medikamentöse Therapie durchgeführt, die gemäß Leitlinie zu Baseline, nach 1 Monat und nach 3 Monaten individuell angepasst wurde.

Zwischen August 2012 und Juni 2013 an 1 Zentrum in Norwegen wurden 20 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (10 in den Behandlungsarm, 10 in den Kontrollarm). Die Rekrutierung der Studie wurde aus ethischen Gründen gestoppt, da Unsicherheiten hinsichtlich des blutdrucksenkenden Effekts der renalen Denervation bestanden.

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren vor.

Die Studie wurde von Universitätsklinikum Oslo, der Universität Oslo und der South-Eastern Norway Health Region gefördert.

PRAQUE 2015

Bei der Studie Prague-15 handelt es sich um einen multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten in ihrer Behandlungshistorie trotz einer Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten (darunter ein Diuretikum) in Höchstdosis unter Praxisbedingungen einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg oder mehr und einen diastolischen Blutdruck von 90 mmHg oder mehr aufweisen.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Bei Patientinnen und Patienten mit dieser Krankengeschichte wurde die klinische Untersuchung 14 Tage nach Absetzen der antihypertensiven medikamentösen Therapie (im Fall von Spironolacton 6 Wochen) durchgeführt. Die bisherige antihypertensive medikamentöse Therapie wurde mit der Gabe eines Alpha-Blockers (Doxazosin) und/oder eines Kalziumkanal-Blockers (meistens Verapamil) ersetzt. Im weiteren Verlauf wurde die antihypertensive Medikation individuell optimiert (entspricht der Baselinemedikation). Patientinnen und Patienten, die unter dieser angepassten antihypertensiven Medikation einen durchschnittlichen 24-h-Blutdruck von 130 mmHg (systolisch) oder mehr und 80 mmHg (diastolisch) oder mehr aufwiesen, wurde die Teilnahme an der Studie angeboten.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Symplicity-Katheter (Medtronic, Mountain View, CA) zusätzlich zur zu Baseline optimierten antihypertensiven medikamentösen Therapie durchgeführt (da es sich um eine der älteren Studien in diesem Gutachten handelt, wird – auch wenn in der Publikation nicht explizit beschrieben – davon ausgegangen, dass ein Ein-Elektroden-Katheter eingesetzt wurde). Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils 4-6 niedrig-energetische (8W) Ablationen durchgeführt. Dabei wurden die Ablationspunkte helikal angeordnet.

Im Kontrollarm wurde die zu Baseline optimierte antihypertensive Medikation durch täglich 25 mg Spironolacton ergänzt, falls dieses nicht kontraindiziert war und keine Unverträglichkeit vorlag.

Zwischen September 2011 und August 2012 wurden an 3 Zentren in Tschechien 71 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (35 in den Behandlungsarm, 36 in den Kontrollarm).

Nach 12 Monaten seit Randomisierung wurde Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe die Behandlung mit der renalen Denervation angeboten. Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten vor.

Die Studie wurde durch das tschechische Bildungsministerium, die Univerzita Karlova und PRVOUK gefördert.

DENER-HTN 2015

Bei der Studie DENER-HTN handelt es sich um einen multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings trotz einer stabilen Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen (darunter ein Diuretikum) einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg oder mehr oder einen diastolischen Blutdruck von 90 mmHg unter Praxisbedingungen aufweisen. Die Medikation von Patientinnen und Patienten, die diesen Kriterien entsprach, wurde auf eine standardisierte Therapie bestehend aus täglich 1,5 mg Indapamid, 10 mg Ramipril (oder 300 mg Irbesartan bei Husten) und 10 mg Amlodipin (oder 5 mg bei Bestehen von Beinödemen) umgestellt. Patientinnen und Patienten, die nach einer 4-wöchigen Behandlung mit dieser standardisierten Therapie tagsüber einen ambulant erhobenen systolischen Blutdruck von mindestens 135 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck von mindestens 85 mmHg aufwiesen, konnten randomisiert den Behandlungsgruppen zugewiesen werden.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Ein-Elektroden Symplicity-Katheter (Medtronic, Mountain View, CA, USA) als Add-on zu einer standardisierten, stufenweise eskalierenden Medikation durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils 4-6 niedrig-energetische, je 2-minütige Ablationen durchgeführt. Dabei wurden die Ablationspunkte helikal angeordnet.

Im Kontrollarm wurden die Patientinnen und Patienten mit der standardisierten, stufenweise eskalierenden Medikation behandelt.

Die stufenweise eskalierende Medikation bestand dabei in beiden Behandlungsgruppen aus der schrittweisen zusätzlichen Gabe von täglich 25 mg Spironolacton, 10 mg Bisoprolol, 5 mg Prazosin und 1 mg Rilmenidin über die medikamentöse Standardtherapie hinaus, wenn der in den Monaten 2,3,4, oder 5 zu Hause erhobene systolische Blutdruck mindestens 135 mmHg oder der diastolische Blutdruck 85 mmHg betrug. Spironolacton konnte auch schon in Monat 1 verabreicht werden, wenn der zu Hause erhobene systolische Blutdruck mindestens 170 mmHg oder der diastolische Blutdruck 105 mmHg betrug. Während der Studie waren keine anderen antihypertensiven Medikamente erlaubt.

Zwischen Mai 2012 und Oktober 2014 wurden an 15 Zentren in Frankreich 106 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (53 in den Behandlungsarm, 53 in den Kontrollarm).

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde durch das französische Gesundheitsministerium gefördert.

Desch 2015

Bei der Studie Desch handelt es sich um einen Sham-kontrollierten, monozentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings trotz einer stabilen Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten (darunter ein Diuretikum) in optimaler Dosierung und ohne Medikationsänderung in den letzten 4 Wochen einen systolischen 24-h-Blutdruck zwischen 135 und 149 mmHg oder einen durchschnittlichen diastolischen Tages-Blutdruck zwischen 90 und 94 mmHg aufweisen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Ein-Elektroden Symplicity-Flex-Katheter (Medtronic, Dublin, Irland) zusätzlich zur antihypertensiven Medikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils bis zu 6 niedrig-energetische (höchstens 8 Watt) bis zu 2-minütige Ablationen durchgeführt. Dabei wurden die Ablationspunkte helikal angeordnet.

Im Kontrollarm wurde eine Sham-Behandlung durchgeführt. Zudem wurde die antihypertensive Medikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses fortgeführt.

Die antihypertensive Medikation sollte in beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf unverändert bleiben.

An einem Zentrum in Deutschland wurden 71 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (35 in den Behandlungsarm, 36 in den Kontrollarm).

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde durch die Universität Leipzig gefördert.

HTN-Japan 2015

Bei der Studie HTN-Japan handelt es sich um einen multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings trotz einer stabilen Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten (darunter ein Diuretikum) in der höchsten tolerierten Dosis für mindestens 6 Wochen einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg oder mehr unter Praxisbedingungen oder einen systolischen 24-h-Blutdruck von 135 mmHg oder mehr aufweisen.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Symplicity-Katheter (Medtronic, Santa Rosa, USA) zusätzlich zur antihypertensiven Medikation zu Baseline durchgeführt (da es sich um eine der älteren Studien in diesem Gutachten handelt, wird – auch wenn in der Publikation nicht explizit beschrieben – davon ausgegangen, dass ein Ein-Elektroden-Katheter eingesetzt wurde). Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils 4–6 niedrig-energetische 2-minütige Ablationen durchgeführt. Dabei wurden die Ablationspunkte helikal angeordnet.

Im Kontrollarm wurde die antihypertensive Medikation der Patientinnen und Patienten zu Baseline weitergeführt.

Insgesamt wurden an in 13 Zentren in Japan 41 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (22 in den Behandlungsarm, 19 in den Kontrollarm). Die Rekrutierung wurde auf Grund der negativen Ergebnisse der SYMPPLICITY HTN-3 Studie vorzeitig gestoppt.

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde von Medtronic Japan gesponsert.

RESET 2016

Bei der Studie ReSET handelt es sich um einen Sham-kontrollierten, multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings trotz einer stabilen Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen (darunter ein Diuretikum) tagsüber einen systolischen Blutdruck von 145 mmHg oder mehr aufweisen. Vor der Erhebung des Blutdrucks wurde die Medikamenteneinnahme für 14 Tage dokumentiert.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Ein-Elektroden Symplicity-Flex-Katheter (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) als Add-on zur antihypertensiven Medikation zu Baseline durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils 4–6 niedrig-energetische (5–8 W) 2-minütige Ablationen durchgeführt. Dabei wurden die Ablationspunkte helikal angeordnet.

Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine Sham-Behandlung zusätzlich zur antihypertensiven Medikation zu Baseline.

In beiden Behandlungsarmen sollten keine Anpassungen an der antihypertensiven Medikation vorgenommen werden; Ausnahmen waren Situationen, in denen die Patientinnen und Patienten dies einforderten, potenziell gefährliche Änderungen des Blutdrucks auftraten oder klinische bzw. biochemische Marker eine Änderung erforderlich machten.

An 7 Zentren in Dänemark wurden 69 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (36 in den Behandlungsarm, 33 in den Kontrollarm).

Nach 6 Monaten seit Randomisierung wurde Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe die Behandlung mit der renalen Denervation angeboten. Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde durch die Danish Heart Foundation gefördert.

DENERVHTA 2016

Bei der Studie DENERVHTA handelt es sich um einen multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings trotz der Verschreibung von mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten (darunter ein Diuretikum) in der höchsten tolerierten Dosis für mindestens 3 Monate einen systolischen Blutdruck von 150 mmHg oder mehr unter Praxisbedingungen oder einen systolischen 24-h-Blutdruck von 140 mmHg oder mehr aufweisen.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Ein-Elektroden Symplicity-Katheter (Medtronic, Galway, Irland) zusätzlich zur antihypertensiven Medikation zu Baseline durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils 4–6 niedrig-energetische (ungefähr 8 Watt) Ablationen durchgeführt. Dabei wurden die Ablationspunkte helikal angeordnet.

Im Kontrollarm wurden die Patientinnen und Patienten mit Spironolacton zusätzlich zur antihypertensiven Medikation zu Baseline behandelt. Die tägliche initiale Dosis betrug 25 mg Spironolacton morgens und wurde auf 50 mg Spironolacton nach 1 Monat auftitriert.

Zwischen Oktober 2012 und Oktober 2015 wurden an 3 Zentren in Spanien 27 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (13 in den Behandlungsarm, 14 in den Kontrollarm).

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde durch das spanische Gesundheitsministerium gefördert.

SYMPATHY 2017

Bei der Studie SYMPATHY handelt es sich um einen multizentrischen RCT. Zum Zeitpunkt des Screenings mussten Patientinnen und Patienten trotz einer stabilen Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten oder einer dokumentierten Intoleranz gegenüber mindestens 2 antihypertensiven Medikamenten einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg oder mehr unter Praxisbedingungen aufweisen. Patientinnen und Patienten, die diese Kriterien erfüllten, mussten nach der Screeningperiode tagsüber einen durchschnittlichen systolischen Blutdruck von 135 mmHg oder mehr aufweisen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Symplicity-Katheter (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) oder dem Multi-Elektroden EnligHTN™ (St Jude Medical, Saint Paul, USA) als Add-on zur leitliniengerechten antihypertensiven Medikation durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils 4–6 niedrig-energetische (ungefähr 8 W) Ablationen durchgeführt.

Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine leitliniengerechte antihypertensive Medikation. In beiden Behandlungsarmen sollten für 6 Monate keine Anpassungen an der antihypertensiven Medikation vorgenommen werden; Ausnahmen waren Situationen, in denen dies klinisch erforderlich war. Die Erforderlichkeit konnte sich einerseits durch eine Hypotonie, gekennzeichnet durch einen systolischen Blutdruck unter 120 mmHg, oder bei Diabetikern unter 110 mmHg und Symptomen einer Hypotonie oder reduzierter Organperfusion und andererseits durch eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um mehr als 15 mmHg verglichen zu Baseline bei gleichzeitig dokumentierten unerwünschten Ereignissen, die potenziell mit dem erhöhten Blutdruck zusammenhängen, zeigen.

Zwischen März 2013 und Januar 2016 wurden an 14 Zentren in den Niederlanden 139 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (95 in den Behandlungsarm, 44 in den Kontrollarm). Es konnten nicht wie geplant 300 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen werden, da die negativen Ergebnisse der SYMPLYCITY HTN-3-Studie die Rekrutierung erschwerte.

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde durch Medtronic, die niederländische Nierenstiftung und die niederländische Organisation für Gesundheitsforschung (ZonMw) gefördert. Der Sponsor hatte das Recht, das Manuskript zu reviewen.

INSPIRED 2017

Bei der Studie INSPIRED handelt es sich um einen multizentrischen RCT. Patientinnen und Patienten wurden vor Studieneinschluss in einer üblicherweise 1 bis 3-monatigen Run-in-Periode auf eine optimierte antihypertensive medikamentöse umgestellt. Die Medikation erfolgte gemäß aktueller

Leitlinien. Die optimierte medikamentöse Therapie bestand aus 3 oder mehr Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen, darunter vorzugsweise ein Diuretikum. Unter dieser Medikation musste der systolische Blutdruck 140 mmHg oder mehr und der diastolische Blutdruck 90 mmHg oder mehr unter Praxisbedingungen betragen und der 24-h-Blutdruck sollte nicht unter 130 mmHg (systolisch) bzw. 80 mmHg (diastolisch) fallen.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Multielektrodenkatheter EnligHTN™ (St Jude Medical, Saint Paul, USA) zusätzlich zur optimierten antihypertensiven Medikation durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils 8–12 Ablationen durchgeführt. Dieselbe Prozedur wurde bei zugänglichen akzessorischen Nierenarterien durchgeführt.

Im Kontrollarm wurde die optimierte antihypertensive Medikation fortgesetzt.

Zwischen März 2014 und Mai 2016 wurden an 3 Zentren in Belgien 17 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (8 in den Behandlungsarm, 9 in den Kontrollarm). Ursprünglich war geplant 100 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen. Nach Veröffentlichung der negativen Ergebnisse der SYMPLYCITY HTN-3-Studie wurde allerdings nur eine Pilotstudie mit 18 Patientinnen und Patienten von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.

Nach 6 Monaten seit Randomisierung wurde Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe die Behandlung mit der renalen Denervation angeboten. Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde durch die europäische Union und einen Fond des belgischen Ministeriums für die flämische Gemeinschaft gefördert.

Warchol 2018

Bei der Studie Warchol handelt es sich um einen monozentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings trotz einer über mindestens 4 Wochen stabilen Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen (darunter ein Diuretikum) in Höchstdosis unter Praxisbedingungen einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg oder mehr und tagsüber einen ambulanten systolischen Blutdruck von 135 mmHg oder mehr aufweisen. Alle Patientinnen und Patienten wiesen eine obstruktive Schlafapnoe auf.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Symplicity-Katheter (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) als Add-on zur antihypertensiven Medikation zum Zeitpunkt der Randomisierung durchgeführt (da es sich um eine der älteren Studien in diesem Gutachten handelt, wird – auch wenn in der Publikation nicht explizit beschrieben – davon ausgegangen, dass ein Ein-Elektroden-Katheter eingesetzt wurde). Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils bis 6 nieder-energetische (höchstens 8 W) höchstens 2-minütige Ablationen durchgeführt. Dabei wurden die Ablationspunkte helikal angeordnet.

Im Kontrollarm wurden die Patientinnen und Patienten weiter mit der antihypertensiven Medikation zum Zeitpunkt der Randomisierung behandelt.

Die antihypertensive Medikation sollte in beiden Behandlungsgruppen für mindestens 6 Monate unverändert bleiben. Ausgenommen waren Situationen, in denen in 2 aufeinanderfolgenden Arztkontakten innerhalb einer Woche ein Blutdruck über 180/110 mmHg (systolisch/diastolisch) ermittelt wurden.

Zwischen 2012 und 2015 wurden an 1 Zentrum in Polen 60 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (30 in den Behandlungsarm, 30 in den Kontrollarm).

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde durch das polnische nationale Wissenschaftszentrum gefördert.

RADIANCE TRIO 2021

Bei der Studie RADIANCE TRIO handelt es sich um einen Sham-kontrollierten, multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings trotz einer Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten (darunter ein Diuretikum) einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg oder mehr und einen diastolischen Blutdruck von 90 mmHg oder mehr unter Praxisbedingungen aufweisen.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde die Medikation aller Patientinnen und Patienten auf die tägliche Gabe eines Kombinationspräparates mit 160 mg Valsartan (oder 40 mg Olmesartan), 10 mg Amlodipin (bei Vorliegen schwerer Beinödeme lediglich 5 mg) und 25 mg Hydrochlorothiazid umgestellt. Mit Ausnahme von Beta-Blockern bei chronischem Koronarsyndrom oder Herzinsuffizienz war keine weitere antihypertensive Medikation gestattet. Nach 4 Wochen unter dieser standardisierten antihypertensiven Medikation wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Ultraschall mit dem Paradise-Gerät (ReCor Medial, Palo Alto, CA, USA) zusätzlich zur standardisierten antihypertensiven Medikation durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien jeweils mit einem longitudinalen Abstand von 5mm mindestens 2–7-sekündige „Sonications“ durchgeführt. In akzessorischen Nierenarterien mit einem Durchmesser von ≥ 3 mm wurde mindestens 1 „Sonication“ durchgeführt.

Im Kontrollarm wurde die standardisierte antihypertensive Medikation der Patientinnen und Patienten weitergeführt.

In beiden Behandlungsarmen sollten innerhalb von 2 Monaten nach Randomisierung keine Medikationsänderungen vorgenommen werden. Ausgenommen waren Situationen mit einem systolischen Blutdruck von 180 mmHg oder mehr oder einem diastolischen Blutdruck von 110 mmHg oder mehr unter Praxisbedingungen oder einem ambulanten Blutdruck von 170 mmHg (systolisch) oder mehr oder 105 mmHg (diastolisch) oder mehr. In diesen Fällen erhielten Patientinnen und Patienten eine Rescue-Therapie (meistens 25 mg Spironolacton). Falls 2-5 Monate nach der Randomisierung der zu Hause erhobene Blutdruck bei 135/85 mmHg oder mehr lag, wurden Patientinnen und Patienten

beider Behandlungsgruppen eine standardisierte, schrittweise Eskalation der antihypertensiven Medikation empfohlen. Diese bestand aus der sequenziellen zusätzlichen Gabe von 1) einem Aldosteron-Antagonist (vorzugsweise 25 mg Spironolacton) 2) einem Beta1-Blocker (vorzugsweise 10 mg Bisoprolol) 3) einem zentralen alpha2-Rezeptor Agonist (0,1–0,2 mg Clonidin; 1–2 mg Rilmenidin; 0,2–0,4 mg Moxonidin) 4) einem alpha1-Blocker (5–10mg Prazosin; 4–8 mg Doxazosin).

Insgesamt wurden zwischen März 2016 und März 2020 an 53 Zentren in den USA (28 Zentren) und Europa (25 Zentren in Frankreich, dem Vereinten Königreich, Deutschland, Polen, Belgien und den Niederlanden) 136 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (69 in den Behandlungsarm, 67 in den Kontrollarm).

Nach 6 Monaten seit Randomisierung wurde Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe die Behandlung mit der renalen Denervation angeboten. Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde von ReCor Medical Inc gesponsort. Der Sponsor war am Design und der Durchführung der Studie (Datenerhebung, Datenmanagement, Analyse sowie Interpretation der Daten) beteiligt. Zudem war der Sponsor bei Erstellung, Review und Freigabe des Manuskripts beteiligt. Die Entscheidung, dass Manuskript zur Publikation einzureichen, lag beim Sponsor.

REQUIRE 2021

Bei der Studie REQUIRE handelt es sich um einen Sham-kontrollierten, multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten über einen Screeningzeitraum von ungefähr 4–8 Wochen trotz einer stabilen Medikation mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten (darunter ein Diuretikum) in der maximal tolerierten Dosis einen durchschnittlichen Blutdruck von 150/90 mmHg (systolisch/diastolisch) unter Praxisbedingungen und einen ambulanten systolischen 24-h-Blutdruck von 140 mmHg oder mehr aufweisen.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Ultraschall mit dem Paradise-Gerät (ReCor Medial, Palo Alto, CA, USA) zusätzlich zur antihypertensiven Medikation durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien mindestens 2 7-sekündige „Sonications“ durchgeführt. In akzessorischen Nierenarterien mit einem Durchmesser von ≥ 4 mm und ≤ 8 mm wurde mindestens 1 „Sonication“ durchgeführt.

Im Kontrollarm wurde eine Sham-Behandlung zusätzlich zur antihypertensiven Medikation durchgeführt.

Die antihypertensive Medikation sollte in beiden Behandlungsarmen für 6 Monate unverändert bleiben.

Zwischen Januar 2017 und März 2020 wurden an Zentren in Japan und Südkorea 143 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (72 in den Behandlungsarm, 71 in den Kontrollarm).

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten vor. Ergebnisse sollten auch für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten erhoben werden.

Die Studie wurde von JIMRO Co., Ltd und Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. gesponsort.

Heradien 2022

Bei der Studie Heradien handelt es sich um einen Sham-kontrollierten, monozentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings mit 3 antihypertensiven Medikamenten (darunter ein Diuretikum) behandelt werden. Zudem mussten Patienten einen Sinus-Rhythmus und ein hohes Risiko, ein subklinisches Vorhofflimmern zu entwickeln, aufweisen. Abweichend von den anderen Studien fokussierte der primäre Endpunkt nicht auf eine mögliche Blutdrucksenkung, sondern auf das Auftreten eines subklinischen Vorhofflimmerns. Zu Studieneinschluss wiesen alle Patientinnen und Patienten ein hohes Risiko auf, ein solches subklinisches Vorhofflimmern zu entwickeln.

Allen Patientinnen und Patienten wurde ein Herzmonitor implantiert, um subklinisches Vorhofflimmern zu detektieren. Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Ein-Elektroden Symplicity-Katheter (24 % der Eingriffe) bzw. dem Multi-Elektroden Spyral-Katheter (76 % der Eingriffe) (Medtronic, Santa Rosa, USA) zusätzlich zur antihypertensiven Medikation zu Baseline durchgeführt. Die renale Denervation wurde an beiden Nierenarterien durchgeführt.

Im Kontrollarm wurde eine Sham-Behandlung durchgeführt. Zusätzlich wurde die antihypertensive Medikation zu Baseline weitergeführt.

Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sollten für 1 Jahr auf eine Änderung der medikamentösen antihypertensiven Therapie verzichten.

Zwischen März 2013 und August 2018 wurden an 1 Zentrum in Südafrika 83 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (44 in den Behandlungsarm, 39 in den Kontrollarm).

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde von Medtronic gesponsert.

IBERIS 2024

Bei der Studie IBERIS handelt es sich um einen Sham-kontrollierten, multizentrischen RCT. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt eines ersten Screenings einen systolischen Blutdruck von 180 mmHg oder mehr und einen diastolischen Blutdruck von 110 mmHg oder mehr unter Praxisbedingungen aufweisen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten dann eine standardisierte antihypertensive Therapie bestehend aus 5 mg Amlodipin und ein Kombinationspräparat mit 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Nach 4 Wochen unter der standardisierten antihypertensiven Medikation mussten Patientinnen und Patienten einen systolischen Blutdruck von 150–180 mmHg, einen diastolischen Blutdruck von 110 mmHg oder mehr unter Praxisbedingungen und einen systolischen 24-h-Blutdruck von 135–170 mmHg aufweisen.

Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Hypertonie wurden ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde die renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Multielektroden Iberis-Katheter (Iberis, Shanghai Angiocare Medical Technology, Shanghai, China) zusätzlich zur standardisierten antihypertensiven Medikation durchgeführt. Für die renale Denervation wurden in beiden Nierenarterien sowie akzessorischen Nierenarterien, einschließlich ihrer Verzweigungen, mit einem Durchmesser von 3–8 mm jeweils niedrig-energetische (höchstens 6 Watt) 1-minütige Ablationen durchgeführt. Dabei wurden die Ablationspunkte helikal angeordnet.

Im Kontrollarm wurde eine Sham-Behandlung durchgeführt und die standardisierte antihypertensive Medikation fortgeführt. Medikationswechsel waren für 6 Monate – mit Ausnahme symptomatischer Hypertonien oder eines systolischen Blutdrucks von 180 mmHg oder symptomatischer Hypotonien oder eines systolischen Blutdrucks von 120 mmHg oder weniger – ausgeschlossen.

Zwischen Juni 2017 und Januar 2022 wurden an 16 Zentren in China 217 Patientinnen und Patienten randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugewiesen (107 in den Behandlungsarm, 110 in den Kontrollarm).

Auswertbare Ergebnisse liegen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten vor.

Die Studie wurde von AngioCare Medical (Shanghai, China) gesponsert. Der Sponsor war dafür verantwortlich, die Daten zu erheben, zu monitoren und zu analysieren.

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
SIMPLICITY HTN-2 2010	24 (Europa, Australien und Neuseeland) Intervention: 52 Kontrolle: 54	<p>Einschluss Alter: 18-85 Jahre Therapieresistenter Bluthochdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg bei Menschen mit Typ2 Diabetes) trotz Einnahme von ≥ 3 blutdrucksenkenden Medikamenten <p>(zwei Blutdruckmessungen täglich zuhause, Dokumentation der Medikamenteneinnahme über 2 Wochen)</p> <p>Ausschluss eGFR < 45 ml/min/1.73 m² Typ1 Diabetes Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen Herzklappenerkrankung Schwangerschaft vorangegangener Herzinfarkt, instabile Angina pectoris oder Schlaganfall in den letzten 6 Monaten ungeeignete Anatomie der renalen Arterien</p>	<p>Katheter-basierte renale Denervation Symplicity Catheter System (Ardian, Mountain View, CA, USA), Radiofrequenz</p> <p>+ Standardbehandlung (Änderungen zur BL Medikation nicht erlaubt, es sei denn es wurde medizinisch notwendig)</p>	Standardbehandlung (Änderungen zur BL Medikation nicht erlaubt, es sei denn es wurde medizinisch notwendig, es sei denn es wurde medizinisch notwendig)	<p>Veränderung des systolischen Blutdrucks unter Praxisbedingungen, Gruppenunterschied Unerwünschte Ereignisse Veränderungen von > 10 mmHg im systolischen Blutdruck Erreichen eines Zielblutdrucks Veränderung im 24-h-Blutdruck Veränderung im Blutdruck gemessen zuhause</p> <p>Blutdruckmessung: Mittelwerte aus dreimaliger Messung</p>
SIMPLICITY HTN-3 2014	88 Standorte (USA) Intervention: 364 Kontrolle: 171	<p>Einschluss Alter: 18-80 Jahre systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg unter Praxisbedingungen Einnahme von ≥ 3 blutdrucksenkenden Medikamenten in höchster Dosierung (inkl. einem Diuretikum), Einnahme seit mindestens zwei Wochen und keine erwartete Veränderung in den nächsten 6 Monaten</p>	<p>Renale Denervation mittels radiofrequenz Symplicity Katheter (Medtronic)</p> <p>Beibehalten der medikamentösen Therapie</p>	<p>Renale Angiographie</p> <p>Beibehalten der medikamentösen Therapie</p>	<p>Veränderung des systolischen Blutdrucks gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten Veränderung des 24-h-Blutdrucks nach 6 Monaten Schwere unerwünschte Ereignisse</p> <p>Und weitere</p>

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
		<p>Ausschluss (Ausschnitt)</p> <p>ungeeignete Anatomie der renalen Arterien</p> <p>eGFR < 45 ml/min/1.73 m²</p> <p>> 1 stationärer Krankenhausaufenthalt aufgrund einer hypertensiven Krise im vergangenen Jahr</p> <p>ABPM 24-h-Blutdruck (systolisch) < 135 mmHg</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>≥ 1 Episode orthostatischer Hypotonie innerhalb des letzten Jahres</p> <p>Sauerstofftherapie/ Beatmung</p> <p>Verschiedene Begleiterkrankungen</p>			
OSLO RDN 2014	1 (Norwegen) Intervention: 10 Kontrolle: 10	<p>Einschluss</p> <p>Alter: 18-80 Jahre</p> <p>Therapieresistenter Bluthochdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Praxisbedingungen systolisch ≥ 140 mmHg • Trotz maximaler Dosis von ≥ 3 blutdruck-senkender Medikamente, inkl. eines Diuretikums mittlerer Blutdruck Tagsüber nach der beobachteten Einnahme der morgendlichen Medikamente: • systolisch > 135 mmHg <p>gleichbleibende Medikation über 2 Wochen und keine geplanten Anpassungen in den nächsten 6 Monaten</p> <p>geeignete Anatomie der renalen Arterien</p> <p>Ausschluss</p> <p>Typ 1 Diabetes</p> <p>eGFR < 45ml/min/1.73m²</p> <p>Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin > 50 mg/mmol</p>	Renale Denervation mit dem Symplicity Katheter System (Ardian, Mountain View, CA) Beibehalten der Medikation	Medikation mit Anpassung/ Optimierung	Veränderung des systolischen Blutdrucks unter Praxisbedingungen, Gruppenunterschied

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
PRAQUE 2015	3 (Tschechien) Intervention: 52 Kontrolle: 54	Einschluss <ul style="list-style-type: none"> Praxisbedingungen systolisch > 140 mmHg Trotz optimaler Dosis von ≥ 3 blutdruck-senkender Medikamente, inkl. eines Diuretikums Bestätigt durch: systolischer 24-h-Blutdruck > 130 mmHg und Therapietreue Geeignete Anatomie der renalen Arterien Ausschluss Sekundärer Bluthochdruck	Katheter-basierte renale Denervation mit Symplicity Renale Denervations System (Medtronic Inc, Mountain View, CA) (radiofrequenz) und optimierte Medikation Medikationsänderungen nur in kritischen Situationen	Optimierte Medikation + 25mg Spironolacton (wenn verträglich und nicht Kontraindiziert) Medikationsänderungen nur in kritischen Situationen	Gruppenunterschied in der Veränderung des systolischen und diastolischen 24-h-Blutdrucks nach 6 Monaten 24-h-Blutdruck nach 1, 2 und 3 Jahren Blutdruck Praxisbedingungen nach 1, 2 und 3 Jahren Nierenfunktion und Anatomie der Nieren nach 1 Jahr
DENER-HTN 2015	15 (Frankreich) Intervention: 53 Kontrolle: 53	Einschluss Alter: 18–75 Jahre Resistenter Bluthochdruck: <ul style="list-style-type: none"> Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg (gemessen in Rückenlage und unter Praxisbedingungen) trotz Einnahme ≥ 3 blutdruck-senkenden Medikamenten aus verschiedenen Klassen, mindestens ein Diuretikum Geeignete Anatomie der renalen Arterie Ausschluss Sekundärer Bluthochdruck Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 40 mL/min/1,73m ²	Vier Wochen standardisierte dreifach-Therapie (Pro Tag: <ul style="list-style-type: none"> 1,5 mg Indapamide 10 mg Ramipril (oder 300 mg Irbesartan bei Auftreten von Husten) und 10 mg Amlodipin (oder 5 mg bei Auftreten von Beinödemen) Renale Denervation mittels Radiofrequenz Symplicity Katheter (Medtronic, Mountain View, CA, USA) +standardisierte gestufte blutdrucksenkende Medikation (standardised stepped-care antihypertensive treatment, SSAHT)	Vier Wochen standardisierte dreifach-Therapie (Pro Tag: <ul style="list-style-type: none"> 1,5 mg Indapamide 10 mg Ramipril (oder 300 mg Irbesartan bei Auftreten von Husten) und 10 mg Amlodipin (oder 5 mg bei Auftreten von Beinödemen).) standardisierte gestufte blutdrucksenkende Medikation (standardised stepped-care antihypertensive treatment, SSAHT)	Ambulanter Blutdruck Tag Ambulanter Blutdruck 24 Stunden Blutdruckmessung unter Praxisbedingungen Blutdruckmessung zuhause Anteil an Patienten mit kontrolliertem Blutdruck geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unerwünschte Ereignisse
Desch 2015	Deutschland Intervention: 35	Einschluss Alter: 18–75 Jahre	Renale-Sympathikus-Denervation (RSD) Symplicity Flex-Katheter (Medtronic)	Invasive Scheinintervention	Veränderung des systolischen 24-h-Blutdrucks nach 6 Monaten, zwischen den Gruppen (ITT)

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
	Kontrolle: 36	<p>Resistenter und <u>leicht erhöhter</u> Blutdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mittlerer systolischer Blutdruck am Tag bei ambulanter 24-h-Blutdruckmessung (ABPM) ≥ 135 und ≤ 149 mmHg • oder mittlerer diastolischer Blutdruck am Tag ≥ 90 und ≤ 94 mmHg • Medikation: blutdrucksenkende Medikation von ≥ 3 Wirkstoffen verschiedener Klassen, darunter ein Diuretikum (außer es besteht eine Unverträglichkeit oder ist kontraindiziert) in optimaler Dosierung und ohne eine Veränderung in den letzten 4 Wochen <p>Ausschluss ungeeignete Anatomie für RSD schwere Nierenarterienstenose eGFR < 45 ml/min pro $1,73$ m² (Diätumstellung bei Nierenerkrankungen) mangelnde Bereitschaft zur Beibehaltung der unveränderten Blutdruckmedikation während des sechsmonatigen Studienzeitraums Schwangerschaft schwere Komorbiditäten mit eingeschränkter Lebenserwartung</p>	und blutdrucksenkende Medikation wie zu Studienbeginn	und blutdrucksenkende Medikation wie zu Studienbeginn	Veränderung des diastolischen Blutdrucks Veränderung des mittleren Blutdrucks Veränderung des 24-h-Blutdrucks (PP) Vaskuläre Komplikationen, Tod
HTN-JAPAN 2015	Japan Intervention: 22 Kontrolle: 19	<p>Einschluss Blutdruck Praxisbedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systolisch ≥ 160mmHg <p>24-h-Blutdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systolisch ≥ 135mmHg • Trotz Einnahme von ≥ 3 blutdrucksenkender Medikamente 	Renale Denervation Symplicity™ RDN System (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) Weiterführen der Standardbehandlung	Weiterführen der Standardbehandlung (Medikation)	Veränderung des systolischen Blutdrucks gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten, Gruppenunterschied Veränderung des diastolischen Blutdrucks gemessen unter Praxisbedingungen, nach 6 Monaten

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
		<p>verschiedener Klassen in der maximalen Dosierung, inkl. eines Diuretikums</p> <p>Sicherstellen einer stabilen Blutdruckmedikation für ≥ 6 Wochen</p> <p>Blutdruckmessung zuhause und Medikamententagebuch für ≥ 2 Wochen</p> <p>Ausschluss</p> <p>eGFR $< 45\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$</p> <p>Anatomische Ausschlusskriterien, wie Hauptnierenarterien mit einem Durchmesser $< 4\text{mm}$ oder $< 20\text{mm}$ Länge die behandelbar wäre (und weitere)</p> <p>> 1 stationärer Krankenhausaufenthalt wegen einer hypertensiven Krise, innerhalb des letzten Jahres, die nicht mit einer Nichteinhaltung der Medikamenteneinnahme zusammenhängt</p> <p>Diabetes mellitus Typ 1</p> <p>≥ 1 Episoden orthostatischer (lageabhängige) Hypotonie</p>			<p>Veränderung des systolischen und diastolischen 24-h-Blutdrucks</p> <p>Veränderung des zuhause gemessenen systolischen und diastolischen Blutdrucks</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse</p> <p>div. Laborwerte</p> <p>Veränderung der Blutdruckmedikation</p>
RESET 2016	<p>1 (Dänemark)</p> <p>7 Kliniken</p> <p>Intervention: 36</p> <p>Kontrolle: 33</p>	<p>Einschluss</p> <p>Alter: 30-70 Jahre</p> <p>Therapieresistenter Bluthochdruck</p> <p>Stabile Medikation über einen Monat mit drei blutdrucksenkenden Medikamenten inkl. eines Diuretikums (außer bei Unverträglichkeit)</p> <p>Tagesblutdruck systolisch ≥ 145 mmHg (bei Einhalten der Medikamenteneinnahme über 14 Tage zu mind. 85 %)</p> <p>Ausschluss (Ausschnitt)</p> <p>Sekundärer Bluthochdruck</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Andere schwere Erkrankung</p>	<p>Renale Denervation mittels Symplicity Katheter (Medtronic, Santa Rosa, California, USA,)</p> <p>und blutdrucksenkende Medikation wie zu Baseline</p>	<p>Scheinbehandlung mit Sedierung</p> <p>und blutdrucksenkende Medikation wie zu Studienbeginn</p>	<p>Veränderung des systolischen Tagesblutdrucks nach 3 Monaten, Gruppenunterschied</p> <p>Veränderung des systolischen Tagesblutdrucks nach 1 und 6 Monate(n), Gruppenunterschied</p> <p>Bei Veränderung der Medikation um eine Tagesdosis wurde ein mittlerer Effekt von ± 5 mmHg angenommen.</p> <p>Diastolischer Blutdruck, 24-h-Blutdruck, nächtlicher Blutdruck, mittlerer Blutdruck</p> <p>Vasoaktive Hormone nach einem Monat</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p>

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
		versch. Herzerkrankungen ungeeignete Anatomie der Nierenarterien			
DENERVHTA 2016	3 (Spanien) (RDN nur in einem durchgeführt) Intervention: 13 Kontrolle: 11	<p>Einschluss Alter: 18–80 Jahre Blutdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Praxisbedingungen: systolischer Blutdruck ≥ 150 mmHg und • 24 Stunden: systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg • Medikation: trotz Vorordnung von ≥ 3 blutdrucksenkenden Medikamenten in der vollen Dosierung, mindestens ein Diuretikum <p>Geeignete Anatomie der renalen Arterie</p> <p>Ausschluss Sekundärer Bluthochdruck eGFR < 45 mL/min/1,73m² Patienten, die aktuell eine Behandlung mit einem Aldosteronantagonist erhalten oder schon einmal eine solche Behandlung erhalten haben und diese ineffizient war oder zu unerwünschten Ereignissen geführt hat Patienten, die nicht Therapietreu sind Serumkaliumspiegel ≥ 5.5 mmol/l, Schwangerschaft, signifikante Herzklappenerkrankung, schwerwiegendes vasculäres Ereignis wie (Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall) innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn.</p>	Renale Denervation mittels Radiofrequenz mit dem Symplicity-Katheter (Medtronic, Dublin, Irland) und blutdrucksenkende Medikation wie zu Studienbeginn	Spirolacton täglich morgens 25 mg bis 50 mg nach 1 Monat und blutdrucksenkende Medikation wie zu Studienbeginn	Gruppenunterschied im systolischen 24 Stunden Blutdruck nach 6 Monaten Ambulanter Blutdruck Blutdruck Praxisbedingungen Akutes Nierenversagen Hyperkaliämie eGFR Schwerwiegende Ereignisse

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
SYMPATHY 2017	14 (Niederlande) Intervention: 95 Kontrolle: 44	<p>Einschluss</p> <p>Alter: ≥ 18 Jahre</p> <p>Resistenter Bluthochdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ambulanter systolischer Tagesblutdruck ≥ 135 mmHg Trotz ≥ 3 blutdrucksenkender Medikamente <p>Seit ≥ 3 Monate</p> <p>Systolischer Blutdruck unter Praxisbedingungen ≥ 140 mmHg</p> <p>Entscheidung eines multidisziplinären Teams über Ein- oder Ausschluss</p> <p>Ausschluss</p> <p>Sekundärer Bluthochdruck</p> <p>eGFR < 20 ml/min/1.73 m²</p> <p>ungeeignete Anatomie der Nierenarterien</p> <p>andere Schwerwiegende Erkrankung</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>In der Vergangenheit Drogenmissbrauch, Alkoholabhängigkeit</p> <p>es ist zu erwarten, dass Studienanweisungen nicht verstanden oder eingehalten werden</p> <p>andere Studienteilnahme</p>	Standardbehandlung Renale Denervation mittels Medtronic Simplicity-Katheter oder EnligHTN Ablations Katheter	Standardbehandlung	Veränderung ambulanter systolischer Tagesblutdruck nach 6 Monaten, Gruppenunterschied Veränderung in der Medikation (DDD) nach 6 Monaten Subgruppen nach eGFR und Blutdruck gemessen zu Studienbeginn Veränderung des Blutdrucks gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten Veränderung des eGFRs nach 6 Monaten Komplikationen durch den Eingriff Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Kosteneffektivität der RDN Lebensqualität Auswirkungen auf die Gesundheitsausgaben
INSPIRED 2017	3 (Belgien) Intervention: 6 Kontrolle: 9	<p>Einschluss</p> <p>Alter: 20-69 Jahre</p> <p>Therapieresistenter Bluthochdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> Praxisbedingungen $\geq 140/90$ mmHg trotz Einnahme von ≥ 3 blutdrucksenkender Medikamente verschiedener Klassen inkl. ein Diuretikum 	Optimierte Standardbehandlung + RDN mittels EnligHTN™ multi-elektrode Denervations System (St Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA).	Optimierte Standardbehandlung	Gruppenunterschied im systolischen 24-h-Blutdruck und im eGFR Blutdruck Praxisbedingungen (3x im Sitzen und 2x im Stehen) Ambulanter Blutdruck EKG

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
		<p>Die Medikation mit einem Aldosteronantagonist und/ oder β-Blocker sollte versucht werden, es sei denn es war kontraindiziert.</p> <p>Anhaltender Blutdruck von Praxisbedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 140/90$ mmHg und <p>24-h-Blutdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 130/80$ mmHg <p>Trotz Therapieoptimierung. eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² geeignete Anatomie der renalen Arterien</p> <p>Ausschluss Schwangerschaft Sekundärer Bluthochdruck Maskierter Bluthochdruck* BMI ≥ 40kg/m² Unstabiler Diabetes mellitus Schweres kardiovaskuläres Ereignis < 6 Monate Schwere Erkrankungen Psychische Erkrankungen oder Drogenmissbrauch</p> <p>*normaler Blutdruck unter Praxisbedingungen, ambulant gemessener Bluthochdruck</p>			
Warchol 2018	<p>1 (Polen)</p> <p>Intervention: 30</p> <p>Kontrolle: 30</p>	<p>Einschluss Alter: 18-70 Jahre Resistente Hypertonie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg unter Praxisbedingungen (3-malige Messung) • systolischer Tagesblutdruck ≥ 135 mmHg 	<p>Renale Denervation mittels Symplicity-Katheter (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN)</p> <p>Beibehalten der medikamentösen Therapie</p>	<p>Beibehalten der medikamentösen Therapie</p> <p>Änderungen der Medikation nur bei einem Blutdruck von $180/110$ mmHg bei zwei Messungen unter Praxisbedingungen innerhalb einer Woche erlaubt</p>	<p>Veränderung des systolischen Blutdrucks gemessen unter Praxisbedingungen, Gruppenunterschied, nach 3 Monaten und 6 Monaten</p> <p>Veränderung des diastolischen Blutdrucks gemessen unter Praxisbedingungen, Gruppenunterschied, nach 3 Monaten und 6 Monaten</p>

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
		<ul style="list-style-type: none"> bei gleichzeitiger Einnahme von ≥ 3 blutdrucksenkenden Medikamenten in höchster Dosierung inkl. eines Diuretikums (seit mindestens 4 Wochen) <p>Mittelgradige bis schwere obstruktive Schlafapnoe (Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI] ≥ 15 Ereignisse pro Stunde, mit Indikation für eine CPAP-Therapie)</p> <p>Ausschluss eGFR < 60 mL/min Anomalien der Nierenarterien vorangegangener Schlaganfall transitorische ischämische Attacke Typ1 Diabetes Herzschrittmachers oder Defibrillator Sekundäre Hypertonie</p>	Änderungen der Medikation nur bei einem Blutdruck von 180/110 mmHg bei zwei Messungen unter Praxisbedingungen innerhalb einer Woche erlaubt		„24-h“ systolischer und diastolischer Blutdruck nach 3 und 6 Monaten Veränderungen im AHI nach 3 Monaten Veränderung des Nüchternblutzuckers und Insulinkonzentration nach 3 Monaten EKG eGFR kardiovaskuläre Ereignisse und Arrhythmien
RADIANCE TRIO 2021	28 (USA) 25 (Europa) Intervention: 69 Kontrolle: 67	<p>Einschluss Alter: 18–75 Jahre</p> <p>1. Screening: Resistenter Bluthochdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> Praxisbedingungen $\geq 140/90$ mmHg Trotz ≥ 3 blutdrucksenkender Medikamente inkl. Diuretikum <p>eGFR ≥ 40 ml/min/1.73 m² geeignete Anatomie für RDN</p> <p>5 Wochen standardisierte Therapie</p> <p>2. Screening: <ul style="list-style-type: none"> Tagesblutdruck $\geq 135/85$ mmHg </p> <p>Ausschluss Sekundärer Bluthochdruck</p>	<p>Standardisierte medikamentöse Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Amlodipin 10 mg (oder 5 mg bei schweren Beinödemen), Valsartan 160 mg (oder Olmesartan 40 mg, je nach Verfügbarkeit des Medikaments im jeweiligen Land) und Hydrochlorothiazid 25 mg. Keine andere Medikation erlaubt, mit Ausnahme von β-Blocker <p>Ultraschall renale Denervation (Paradise System (ReCor Medical, Palo Alto, CA, USA))</p>	<p>Standardisierte medikamentöse Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Amlodipin 10 mg (oder 5 mg bei schweren Beinödemen), Valsartan 160 mg (oder Olmesartan 40 mg, je nach Verfügbarkeit des Medikaments im jeweiligen Land) und Hydrochlorothiazid 25 mg. Keine andere Medikation erlaubt, mit Ausnahme von β-Blocker <p>Scheinintervention: Sedierung, Kopfhörer und Augenmaske</p>	<p>Veränderung des systolischen Blutdrucks gemessen am Tag nach 2 Monaten</p> <p>Veränderung des 24-h-Blutdrucks</p> <p>Nächtlicher Blutdruck nach 2 Monaten</p> <p>diastolischer Tages-Blutdruck</p> <p>Veränderung im Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen und zuhause</p> <p>Anteil der Teilnehmenden, bei denen eine Abnahme des systolischen Blutdrucks ambulant gemessen um mindestens 5, 10 oder 15 mmHg (tagsüber) nach 2 Monaten ($< 135/85$ mmHg)</p> <p>Veränderung eGFR</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse</p>

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
		Typ1 Diabetes oder unkontrollierter Typ2 Diabetes Zerebralvaskuläres Ereignis in den letzten 3 Monaten Kardiovaskuläres Ereignis in den letzten 3 Monaten Schwangerschaft Nachtschichten			
Heradien 2022	1 (Südafrika) Intervention: 44 Kontrolle: 39	Einschluss Alter: ≥ 55 Jahre Blutdruck (Praxisbedingungen): <ul style="list-style-type: none"> ≥ 160/90 mmHg bzw. für Diabetiker ≥ 150/90 mmHg Medikation: <ul style="list-style-type: none"> Einnahme von ≥ 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Klassen (inkl. Diuretikum) Sinus-Rhythmus (gemessen zu Randomisierung) und hohes Risiko für subklinisches Vorhofflimmern Ausschluss Vorangegangene Pulmonalvenenisolation Nierenfunktionsstörung (eGFR < 45 ml/min/1,73 m ²) signifikante Herzklappenerkrankung unbehandelte Schilddrüsenerkrankung	Renale Denervation, Radiofrequenz, Symplicity Flex und Spyral (Medtronic, Inc., Santa Rosa, CA) Implantierung eines ICM Beibehalten antihypertensiver Medikation, ggf. (bei vorheriger paroxysmaler AF und CHA2DS2-VASC Score > 1) Beginn der Einnahme von Gerinnungshemmern	Scheinbehandlung mit Sedierung und Gabe von Schmerzmitteln, vorher aufgezeichnete Geräusche der RD wurden abgespielt Implantierung eines ICM Beibehalten antihypertensiver Medikation, ggf. (bei vorheriger paroxysmaler AF und CHA2DS2-VASC Score > 1) Beginn der Einnahme von Gerinnungshemmern	Erstes Auftreten einer Episode von subklinischem Vorhofflimmern von ≥ 6 Minuten, gemessen über ICM Symptomatisches Vorhofflimmern über 12-Kanal-EKG subklinische Vorhofflimmern-Belastung (SAFB) (unterteilt in 3 Stadien: 0 %; > 0,0 % bis ≤ 1 % (≤ 1,7 Stunden/Woche); > 1 % (> 1,7 Stunden/Woche)) Blutdruck (Praxis) 24-h-Blutdruck
REQUIRE 2022	72 (Japan und Südkorea) Intervention: 72 Kontrolle: 71	Einschluss Alter: 20–75 Jahre 1. Screening: Resistenter Bluthochdruck: <ul style="list-style-type: none"> Praxisbedingungen ≥ 150/90 mmHg (sitzen) 	Renale Denervation mittels Paradise TM Renal Denervations System (ReCor Medical Inc., Palo Alto, CA, USA) Ultraschall Beibehalten der medikamentösen Therapie	Scheinbehandlung mittels renalen Angiogramms Beibehalten der medikamentösen Therapie	Gruppenunterschied in der Veränderung des systolischen 24-h-Blutdrucks nach 3 Monaten Veränderung des Tagesblutdrucks (diastolisch und systolisch) nach 3 Monaten

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
		<ul style="list-style-type: none"> Trotz ≥ 3 blutdrucksenkender Medikamente inkl. Diuretikum 24 Stunden Blutdruck ≥ 140 mmHg <p>eGFR ≥ 40 ml/min/1.73 m² geeignete Anatomie für RDN</p> <p>5 Wochen standardisierte Therapie</p> <p>2. Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tagesblutdruck $\geq 135/85$ mmHg <p>Ausschluss Sekundärer Bluthochdruck Chronische Nierenerkrankung Unkontrollierter Diabetes mellitus chronisch-entzündliche Darmerkrankung Schweres kardiovaskuläres Ereignis oder andere chronische Erkrankungen</p>			<p>Veränderung des nächtlichen Blutdrucks (diastolisch und systolisch) nach 3 Monaten</p> <p>Veränderung des Blutdrucks gemessen im Sitzen unter Praxisbedingungen (diastolisch und systolisch) nach 3 Monaten</p> <p>Veränderung des Blutdrucks gemessen zuhause (diastolisch und systolisch) nach 3 Monaten</p>
IBERIS 2024	16 (China) Intervention: 107 Kontrolle: 110	<p>Einschluss Alter: 18-65 Screening: Diagnose ≥ 6 Monate Blutdruck Praxisbedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> systolisch ≥ 180 mmHg und diastolisch ≥ 110 mmHg <p>zwischen beiden Terminen Standardisierte Therapie für 4 Wochen (5 mg Amlodipin, Kombinierte Medikation mit 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) Screening Blutdruck Praxisbedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> systolisch ≥ 150 und ≤ 180 mmHg und diastolisch ≥ 90 mmHg 	<p>Radiofrequenz multielektroden-, unipolares Iberis renale Denervations-Katheter- und Generatorsystem (Iberis, Shanghai Angiocare Medical Technology, Shanghai, China) + Weiterführen der medikamentösen Therapie</p> <p>Eine Änderung der Medikation war nicht erlaubt, es sei denn sie war klinisch notwendig (symptomatische Hypertonie oder ein systolischer Blutdruck von ≥ 180 mmHg bzw. eine symptomatische Hypotonie oder ein systolischer Blutdruck von < 120 mmHg)</p>	<p>Scheinbehandlung Die Teilnehmenden trugen Kopfhörer mit Musik und eine Augenmaske, mindestens 10 Minuten lang + Weiterführen der medikamentösen Therapie</p> <p>Eine Änderung der Medikation war nicht erlaubt, es sei denn sie war klinisch notwendig (symptomatische Hypertonie oder ein systolischer Blutdruck von ≥ 180 mmHg bzw. eine symptomatische Hypotonie oder ein systolischer Blutdruck von < 120 mmHg)</p>	<p>Änderung im mittleren systolischen 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten, Gruppenunterschied (Änderung von 3 auf 6 Monaten kurz nach Studienbeginn) Gruppenunterschied:</p> <ul style="list-style-type: none"> diastolischen 24-h-Blutdruck systolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 1, 3 und 6 Monaten durchschnittliche Anzahl verschriebener blutdrucksenkender Medikamente nach 1, 3 und 6 Monaten Anteil systolischer Blutdruck (Praxisbedingungen) < 140 mmHg nach 6 Monaten

Studien	Anzahl Zentren (Land) Anzahl Pat. (n) randomisiert	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
		<p>24 Stunden Blutdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systolisch ≥ 135 mmHg und ≤ 170 mmHg <p>geeignete Anatomie der Nierenarterie</p> <p>Ausschluss Typ 1 Diabetes Sekundärer Bluthochdruck eGFR < 45 ml/min/1.73m² implantierter Defibrillator oder Herzschrittmacher Herzinfarkt, Synkope, Hirnblutungen oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</p>			<p>Unerwünschte Ereignisse/schwere unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplikationen im Zusammenhang mit der Intervention • Gesamt mortalität • Kardiovaskuläre Ereignisse • Renale Ereignisse • UEs und SUEs

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika

Studie	Stu	Patienten randomisiert, Alter, Geschlechterverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbedingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (systolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
SIMPLICITY HTN-2 2010	I	n = 52 Alter: 58±12 Männlich: 65,4 % (34) Weiblich: 34,6 % (18)	Diuretikum: 89 (46) a-1-Blocker: 33 (17) β-Blocker: 83 (43) ACE-Hemmer/ARBs: 96 (50) Kalziumkanalblocker: 79 (41) Direkter Renin-Inhibitor: 15 (8) Vasodilatoren: 15 (8) Zentral wirkende Sympatholytika: 27 (27) 5,2±1,5 Medikation seit >5 Jahren: 71 % (37) ≥ 5 Medikamente: 67 % (35)	178±18 mmHg 96±16 mmHg	-	-	-	Typ2 Diabetes: 40 % (21) kardiovaskuläre Erkrankung: 19 % (10) Hypercholesterinämie: 52 % (27)
	K	n = 54 Alter: 58±12 Männlich: 50 % (27) Weiblich: 50 % (27)	Diuretikum: 91 (49) a-1-Blocker: 19 (10) β-Blocker: 69 (37) ACE-Hemmer/ARBs: 94 (51) Kalziumkanalblocker: 83 (45) Direkter Renin-Inhibitor: 19 (10) Vasodilatoren: 17 (9) Zentral wirkende Sympatholytika: 28 (28) 5,3±1,8 Medikation seit ≥ 5 Jahren: 78 % (42) ≥ 5 Medikamente: 57 % (31)	178±17 mmHg 97±16 mmHg	-	-	-	Typ2 Diabetes: 28 % (15) kardiovaskuläre Erkrankung: 7 % (4) Hypercholesterinämie: 52 % (28)
SIMPLICITY HTN-3 2014	I	n = 364 Alter: 57,9±10,4	Diuretikum: 99,7 (363) a-Blocker: 11 (40) β-Blocker: 85 (310)	159,1±13,2 mmHg 88,0±14,0 mmHg	179,7±16,1 mmHg 96,5±16,6 mmHg	163,0±13,4 mmHg 91,3±14,5 mmHg	152,5±16,3 mmHg 82,5±14,5 mmHg	Typ2 Diabetes: 47 % (171) kardiovaskuläre Erkrankung: 28 % (101)

Studie	Stu	Patienten rando- misiert, Alter, Geschlech- terverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbe- dingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (sys- tolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
		Männlich: 59,1 % (215) Weiblich: 40,9 % (149)	ACE-Hemmer: 49 (179) Kalziumkanalblocker: 70 (254) Angiotensinrezeptorblocker: 50 (182) Aldosteronantagonist: 23 (82) Zentral wirkende Sympatholytika: 49 (179) Direkter Renin-Inhibitor: 7 (26) Direkte Vasodilatoren: 37 (134) 5,1±1,4					HI: 9 % (32) Schlaganfall: 8 % (29) TIA: 8 % (28) Schlafapnoe: 26 % (94) Hyperlipidämie: 69 % (252) pAVK: 5 % (19)
	K	n = 171 Alter: 56,2±11,2 Männlich: 64 % (110) Weiblich: 36 % (61)	Diuretikum: 100 (171) a-Blocker: 13 (23) β-Blocker: 86 (147) ACE-Hemmer: 42 (71) Kalziumkanalblocker: 73 (125) Angiotensinrezeptorblocker: 53 (91) Aldosteronantagonist: 29 (49) Zentral wirkende Sympatholytika: 44 (75) Direkter Renin-Inhibitor: 7 (12) Direkte Vasodilatoren: 45 (77) 5,2±1,4	159,5±15,3 mmHg 90,9±14,4 mmHg	180,2±16,8 mmHg 98,9±15,8 mmHg	164,2±15,0 mmHg 94,8±15,0 mmHg	151,4 ±18,7 mmHg 84,3±15,1 mmHg	Typ2 Diabetes: 41 % (70) kardiovaskuläre Erkrankung: 25 % (43) HI: 5 % (11) Schlaganfall: 11 % (19) TIA: 8 % (13) Schlafapnoe: 32 % (54) Hyperlipidämie: 65 % (111) pAVK: 3 % (5)
OSLO RDN 2014	I	n = 9/10 Alter: 57,0±10,9 Männlich: 78 % (7) Weiblich: 22 % (2)	Diuretikum: 100 (9) a-1-Blocker 55,5 (5) β-Blocker: 55,5 (5) ACE-Hemmer/ARB: 100 (9) Kalziumkanalblocker: 88,8 (8) Zentral wirkende Sympatholytika: 55,5 (5) Vasodilatator: 0 Aldosteron Antagonist: 33,3 (3) Direkter Renin-Inhibitor: 22 (2)	-	156±12,6 mmHg 91±14,9 mmHg	152±10,4 mmHg 93±7,7 mmHg	-	KHK: 11 % (1) Diabetes mellitus: 22 % (2) Periphere Arteriosklerose: 0 Schlaganfall: 11 % (1)

Studie	Stu	Patienten rando- misiert, Alter, Geschlech- terverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbe- dingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (sys- tolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
			5,1±1,6 *Bergo: (I:9/K:9) kaliumsparende Diuretika: 100 (9) Median [IQR]: 5,0 [3,5–6,5]					
	K	n = 10 Alter: 62,7±5,1 Männlich: 100 % (10) Weiblich: 0 %	Diuretikum: 100 (10) a-1-Blocker: 20 (2) β-Blocker: 90 (9) ACE-Hemmer/ ARB: 100 (10) Kalziumkanalblocker: 70 (7) Zentral wirkende Sympatholytika: 40 (4) Vasodilatator: 20 (2) Aldosteron Antagonist: 60 (6) Direkter Renin-Inhibitor: 0 5,0±1,2 *Bergo: (I:9/K:9) kaliumsparende Diuretika: 88,8 (8/9) Median [IQR]: 5,0 [4,0–6,0]	-	160±12 mmHg 89±12,7 mmHg	152±11,7 mmHg 88±8,2 mmHg	-	KHK: 60 % (6) Diabetes mellitus: 30 % (3) Periphere Arteriosklerose: 10 (1) Schlaganfall: 10 % (1)
PRAQUE 2015	I	n = 52 Alter: 56±12 Männlich: 77 % (40) Weiblich: 23 % (12)	Diuretikum: 100 (50) Amilorid: 21 (11) Thiazid: 92 (48) Furosemid: 2 (1) Aldosteron-Antagonist: 27 (14) a-Blocker: 54 (28) β-Blocker: 66 (34) ACE-Hemmer/sartans: 100 (52) Kalziumkanalblocker: 89 (46) Zentral wirkende Medikamente: 54 (28) 5,1±1,2	149±12 mmHg 86±10 mmHg	159±19 mmHg 92±14 mmHg	152±12 mmHg 88±10 mmHg	141±16 mmHg 80±11 mmHg	Typ 2 Diabetes: 22 % (12) KHK: 6 % (3)

Studie	Stu	Patienten randomisiert, Alter, Geschlechterverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbedingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (systolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
	K	n = 54 Alter: 59±9 Männlich: 63 % (34) Weiblich: 37 % (20)	Diuretikum: Amilorid: 35 (19) Thiazid: 93 (50) Furosemid: 6 (3) Alodsteron-Antagonist: 24 (13) a-Blocker: 46 (25) β-Blocker: 69 (37) ACE-Hemmer/sartans: 100 (54) Kalziumkanalblocker: 89 (48) Zentral wirkende Medikamente: 61 (33) 5,4±1,2	147±13 mmHg 84±10 mmHg	155±17 mmHg 89±14 mmHg	150±13 mmHg 85±11 mmHg	141±17 mmHg 78±10 mmHg	Typ2 Diabetes: 17 % (9) KHK: 7 % (4)
DENER-HTN 2015	I	n = 53 Alter: 55,2±10,8 Männlich: 64,2 % (34) Weiblich: 35,8 % (19)	Medikation Teil der Intervention Diuretikum: Indapamid 1,5 mg 100 (53) ACE-Hemmer: Ramipril 10 mg 86,8 (46) Angiotensin II Blocker: Irbesartan 300 mg 13,2 (7) Kalziumkanalblocker: Amlodipin 10 mg 96,2 (51) Amlodipin 5 mg 3,8 (2)	151,6±16,2 mmHg 90,2±15,3 mmHg	159,3±22,7 mmHg 93,3±16,0 mmHg	155,5±16,4 mmHg 93,2±15,4 mmHg	141,3±17,4 mmHg 81,9±16,2 mmHg	Typ2 Diabetes: 17,0 % (9) Hyperlipidämie: 52,8 % (28) kardiovaskuläres Ereignis: 30,2 % (16) Schlaganfall: 13,2 % (7) Obstruktive Schlafapnoe: 30,2 % (16)
	K	n = 53 Alter: 55,2±10,1 Männlich: 60,4 % (32) Weiblich: 39,6 % (21)	Medikation Teil der Intervention Indapamid 1,5 mg 100 (53) Ramipril 10 mg 81,1 (43) Irbesartan 300 mg 18,9 (10) Amlodipin 10 mg 92,5 (49) Amlodipin 5 mg 7,5 (4)	146,8 ±15,2 mmHg 88,8±10,6 mmHg	155,9±21,9 mmHg 91,4±13,8 mmHg	151,0±16,0 mmHg 92,0±10,8 mmHg	135,5±14,3 mmHg 79,4±10,5 mmHg	Typ2 Diabetes: 26,4 % (14) Hyperlipidämie: 39,6 % (21) kardiovaskuläres Ereignis: 20,8 % (11) Schlaganfall: 7,5 % (4) Obstruktive Schlafapnoe: 24,5 % (13)
Desch 2015	I	n = 35 Alter: 64,5±7,6	Diuretikum 100 (35) a-Blocker 21 (7)	140,2±4,6 mmHg 78,2±7,4 mmHg	-	144,4±4,8 mmHg 80,6±7,8 mmHg	130,5±9,7 mmHg 69,7±8,0 mmHg	Diabetes mellitus: 54 % (19)

Studie	Stu	Patienten randomisiert, Alter, Geschlechterverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbedingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (systolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
		Männlich: 77 % (27) Weiblich: 23 % (8)	β-Blocker 91 (32) ACE-Hemmer 51 (18) Angiotensinrezeptor-Blocker 46 (16) Kalziumkanalblocker 69 (24) direkter Reninhemmer (DRI) 3 (1) Aldosteronantagonist 3 (1) Vasodilatator 6 (2) Sympatholytikum 26 (9) 4,4±1,3					Schlaganfall (auch vorübergehend): 6 % (2) Koronare Herzerkrankung: 60 % (21)
	K	n = 36 Alter: 57.4±8.6 Männlich: 69 % (25) Weiblich: 31 % (11)	Diuretikum 92 (33) a-Blocker 14 (5) β-Blocker 94 (34) ACE-Hemmer 56 (20) Angiotensinrezeptor-Blocker 47 (17) Kalziumkanalblocker 64 (23) direkter Reninhemmer (DRI) 3 (1) Aldosteronantagonist 6 (2) Vasodilatator 11 (4) Sympatholytikum 28 (10) 4,3±1,3	140,4±5,6 mmHg 80,6±7,1 mmHg	-	143,0±4,7 mmHg 82,9±7,3 mmHg	132,3±11,7 mmHg 73,2±8,4 mmHg	Diabetes mellitus: 36 % (13) Schlaganfall (auch vorübergehend): 8 % (3) Koronare Herzerkrankung: 47 % (17)
HTN-JAPAN 2015	I	n = 22 Alter: 59,5±11,9 Männlich: 68% (15) Weiblich: 32% (7)	Diuretikum (max. Dosis): 100 a-Blocker: 22,7 β-Blocker: 81,8 ACE-Hemmer: 9,1 Angiotensinrezeptorblocker: 100 Kalziumkanalblocker: 95,5 Aldosteronantagonist: 45,5 4,9±1,5	164,7±18,3 mmHg -	181±18,0 mmHg -	-	-	Schlaganfall: 13,6 % (3) Schlafapnoe: 9,1 % (2) Typ2 Diabetes: 36,4 % (8) Hospitalisierung wg. hypertensiver Krise: 0 eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²) 1/22: 4,5 %
	K	n = 19 Alter: 56,0±13,0	Diuretikum (max. Dosis): 100 a-Blocker: 42,1	163,3±17,16 mmHg -	178,7±17,8 mmHg -	-	-	Schlaganfall: 21,1 % (4) Schlafapnoe: 10,5 % (2)

Studie	Stu	Patienten randomisiert, Alter, Geschlechterverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbedingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (systolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
		Männlich: 84% (16) Weiblich: 16% (3)	β-Blocker: 68,4 ACE-Hemmer: 15,8 Angiotensinrezeptorblocker: 94,7 Kalziumkanalblocker: 94,7 Aldosteronantagonist: 36,8 4,9±1,8					Typ2 Diabetes: 63,2 % (12) Hospitalisierung wg. hypertensiver Krise: 5,3 % (1) eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² 1/22: 15,8 % (3)
RESET 2016	I	n = 36 Alter: 54,3±7,8 Männlich: 75% (27) Weiblich: 25% (9)	Diuretikum: 86 Thiaziddiuretikum: 50 Schleifenuretikum: 28 a-Blocker: 11 β-Blocker: 81 ACE-Hemmer: 53 Angiotensinrezeptorblocker: 61 Kalziumkanalblocker: 53 Aldosteron-Antagonist: 22 Direkter Renin-Inhibitor: 3 Direkt wirkende Vasodilatoren: 17 Zentral wirkendes Sympatholytikum: 17 Niedrig dosiert Aspirin: 33 Statin: 36 4,1±1,2 DDD: 6,9±2,9	152±12 mmHg 91±9 mmHg	160±20 mmHg 95±15 mmHg	159±12 mmHg 96±9 mmHg	136±17 mmHg 79±11 mmHg	Typ2 Diabetes: 25 % Typ1 Diabetes: 3 % Schlafapnoe: 8% Vorangegangener Schlaganfall: 3 % KHK: 6 %
	K	n = 33 Alter: 57,1±9,6 Männlich: 73 % (24) Weiblich: 27 % (9)	Diuretikum: 85 Thiaziddiuretikum: 52 Schleifendiuretikum: 30 a-Blocker: 21 β-Blocker: 76 ACE-Hemmer: 45 Angiotensinrezeptorblocker: 61 Kalziumkanalblocker: 85	153±13 mmHg 89±11 mmHg	166±19 mmHg 90±17 mmHg	159±14 mmHg 93±12 mmHg	141±18 mmHg 80±10 mmHg	Typ2 Diabetes: 31 % Typ1 Diabetes: 3 % Schlafapnoe: 12 % Vorangegangener Schlaganfall: 0 % KHK: 15 %

Studie	Stu	Patienten rando- misiert, Alter, Geschlech- terverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbe- dingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (systo- lisch, diastolisch)	Komorbiditäten
			Aldosteron-Antagonist: 21 Direkter Renin-Inhibitor: 6 Direkt wirkende Vasodilatoren: 6 Zentral wirkendes Sympatholytikum: 15 Niedrig dosiert Aspirin: 45 Statin: 48					
DENERVHTA	I	n = 13 Alter: 61,9±6,6 Männlich: 55 % (6) Weiblich: 45,5 % (5)	Diuretikum 100 (11) a-Blocker 55 (6) β-Blocker 55 (6) RAAS-Blocker 100 (11) Kalziumkanalblocker 91 (10) Zentral wirkende Medikamente 18 (2) 4,3±0,8	149,2±6,9 mmHg 81,3±8,8 mmHg	168,0±13,8mmHg 89,6±12,8 mmHg	152,6±7,9 mmHg 83,8±10,5 mmHg	141,9±11,4 mmHg 75,7±8,8 mmHg	Typ2 Diabetes: 36 % (4) Dyslipidämie: 100 % (11) kardiovaskuläres Ereignis: 18 % (2)
	K	n = 14 Alter: 64,9±8,2 Männlich: 69 % (9) Weiblich: 30,8 % (4)	Diuretikum 100 (13) a-Blocker 39 (5) β-Blocker 77 (10) RAAS-Blocker 92 (12) Kalziumkanalblocker 69 (9) Zentral wirkende Medikamente 8 (1) 3,9±0,6	155,4±9,9 mmHg 80,9±9,7 mmHg	171,2±16,8 mmHg 90,2±16,1 mmHg	158,9±9,4 mmHg 83,4±9,3 mmHg	147,7±15,5 mmHg 75,9±11,7 mmHg	Typ2 Diabetes: 62 % (8) Dyslipidämie: 85 % (11) kardiovaskuläres Ereignis: 23 % (3)
SYMPATHY 2017	I	n = 95 Alter: 62±12 Männlich: 42,1 % (40) Weiblich: 57,9 % (55)	Diuretikum: 72,6 (69) a-Blocker: 31,6 (30) β-Blocker: 63,2 (60) ACE-Hemmer: 26,3 (25) Angiotensinrezeptorblocker: 60 (57) Reninhemmer: 3,2 (3) Kalziumantagonist: 63,3 (60) Spironolacton: 24,2 (23) Aldosteronantagonist: 5,3 (5)	157,3±15,6 mmHg 96,1±17,7 mmHg	170,3±25,9 mmHg 96,1±17,7 mmHg	160,8±16,0 mmHg 92,4±15,0 mmHg	146,0±16,7 mmHg 81,7±12,5 mmHg	Diabetes mellitus: 27,4 % (26) kardiovaskuläre Erkrankung: 43,2 % (41)

Studie	Stu	Patienten randomisiert, Alter, Geschlechterverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbedingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (systolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
			Zentral wirkendes Antihypertensivum: 9,5 (9) Andere: 4,2 (4) Medikamente 3,7±1,5 Klassen 3,5±1,3 Dosis 5,5±4,0					
	K	n = 44 Alter: 60±10 Männlich: 29,5 % (13) Weiblich: 70,5 % (31)	Diuretikum: 59,1 (26) a-Blocker: 25,0 (11) β-Blocker: 59,1 (26) ACE-Hemmer: 34,1 (15) Angiotensinrezeptorblocker: 59,1 (26) Reninhemmer: 0 Kalziumantagonist: 61,4 (27) Spironolacton: 22,7 (10) Aldosteronantagonist: 6,8 (3) Zentral wirkendes Antihypertensivum: 3 (6,8%) Andere: 0 Medikamente 3,4±1,5 Klassen 3,2±1,3 Dosis 5,3±3,4	155,8±17,4 mmHg 91,4±12,6 mmHg	164,7±22,0 mmHg 94,4±12,5 mmHg	159,5±18,2 mmHg 94,5±13,5 mmHg	144,8±16,7 mmHg 82,7±12,1 mmHg	Diabetes mellitus: 43,2 % (10) kardiovaskuläre Erkrankung: 13,8 % (14)
INSPIRED 2017	I	n = 6 Alter: 48,4±10,8 Männlich: 50 % (3) Weiblich: 50 % (3)	Diuretikum: 100 (6) Thiazid(-ähnliches) 66,7 (4) Schleifendiuretikum 16,7 (1) Aldosteron-Antagonist 83,3 (5) β-Blocker: 66,7 (4) Angiotensinrezeptorblocker: 100 (6) Kalziumkanalblocker: 100 (6) Median (IQR) = 4 (3-5)	161,3±15,2 mmHg 100,9±9,4 mmHg	173,4±30,0 mmHg 107,4±19,6 mmHg	167,2±14,5 mmHg 105,6±11,9 mmHg	149,6±20,7 mmHg 91,7±12,2 mmHg	Diabetes mellitus: 0

Studie	Stu	Patienten rando- misiert, Alter, Geschlech- terverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbe- dingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (sys- tolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
	K	n = 9 Alter: 47,9±8,8 Männlich: 44 % (4) Weiblich: 56 % (5)	Diuretikum: 77,8 (7) Thiazid(-ähnliches) 55,6 (5) Schleifendiuretikum 11,1 (1) Aldosteron-Antagonist 55,6 (5) β-Blocker: 77,8 (7) Angiotensinrezeptorblocker: 100 (9) Kalziumkanalblocker: 88,9 (8) Median (IQR) = 4 (3-5)	157,6±20,7 mmHg 95,4±9,6 mmHg	158,6±25,5 mmHg 95,4±14,5 mmHg	162,0±17,2 mmHg 100,1±8,7 mmHg	147,1±27,0 mmHg 86,2±14,2 mmHg	Diabetes mellitus: 33,3 % (3)
Warchol 2018	I	n = 30 Alter: 55,9±9,4 Männlich: 80 % (24) Weiblich: 20 % (6)	Thiazid: 77 (23) Schleifendiuretikum: 23 (7) a-Blocker: 57 (17) β-blocker: 93 (28) ACE-Hemmer: 47 (14) ARB: 60 (18) Kalzium-Antagonist: 90 (27) Aldosteronantagonist: 27 (8) Central drugs: 27 (8) Median (IQR): 5 (4,75–6)	150±15 mmHg 86±11 mmHg	164±16 mmHg 94±12 mmHg	153±15 mmHg 89±11 mmHg	140±18 mmHg 78±12 mmHg	Typ2 Diabetes: 47 % (14) Schlafapnoe: 100 % (30) Hyperlipidämie: 93 % (28) KHK: 40% (12)
	K	n = 30 Alter: 54,5±9,2 Männlich: 80 % (24) Weiblich: 20 % (6)	Thiazid: 57 (17) Schleifendiuretikum: 43 (13) a-Blocker: 70 (21) β-blocker: 90 (27) ACE-Hemmer: 53 (16) ARB: 47 (14) Kalzium-Antagonist: 90 (27) Aldosteronantagonist: 10 (3) Central drugs: 10 (3) Median (IQR): 5 (4–5)	148±15 mmHg 90±11 mmHg	158±14 mmHg 96±12 mmHg	150±14 mmHg 92±10 mmHg	141±19 mmHg 84±13 mmHg	Typ2 Diabetes: 30 % (9) Schlafapnoe: 100 % (30) Hyperlipidämie: 93 % (28) KHK: 23 % (7)

Studie	Stu	Patienten rando- misiert, Alter, Geschlech- terverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbe- dingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (sys- tolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
RADIANCE TRIO 2021	I	n = 69 Alter: 52,3±7,5 Männlich: 81 % (56) Weiblich: 19 % (13)	Zum Screening: Diuretika: 91 (63) a-1 Blocker: 9 (6) β-Blocker: 54 (37) Renin Angiotensinblocker: 97 (67) Kalziumkanalblocker: 88 (61) Aldosteron-Antagonist: 36 (25) Zentraler-a-2-Agonist: 13 (9) Vasodilatoren: 6 (4) 4,0±1,0	143,9±13,4 mmHg 88,9±8,2 mmHg	161,9±15,5 mmHg 105,1±11,6 mmHg	150,0±11,9 mmHg 93,8±7,7 mmHg	134,4±18,0 mmHg 81,3±10,7 mmHg	Typ2 Diabetes: 30 % (21) Schlafapnoe: 28 % (19) Kardiovaskuläres oder zerebrovas- kuläres Ereignis: 12 % (8) HI: 1% (1)
	K	n = 67 Alter: 52,8±9,1 Männlich: 79 % (53) Weiblich: 21 % (14)	Zum Screening: Diuretika: 96 (64) a-1 Blocker: 15 (10) β-Blocker: 43 (29) Renin Angiotensinblocker: 94 (63) Kalziumkanalblocker: 84 (56) Aldosteron-Antagonist: 31 (21) Zentraler-a-2-Agonist: 15 (10) Vasodilatoren: 6 (4) 3,9±1,1	145,4±14,0 mmHg 89,5±9,5 mmHg	163,6±16,8 mmHg 103,3±12,7 mmHg	151,1±12,6 mmHg 94,6±9,1 mmHg	136,4±18,6 mmHg 81,3±12,1 mmHg	Typ2 Diabetes: 25 % (17) Schlafapnoe: 16 % (11) Kardiovaskuläres oder zerebrovas- kuläres Ereignis: 13 % (9) HI: 4 % (3)
Heradien 2022	I	42/44 Alter (Median, IQR): 65,5 [59–71] Männlich: 69 % (29) Weiblich: 31 % (13)	Diuretikum 90 (38) β-Blocker 79 (33) ACE-Hemmer 64 (27) Angiotensinrezeptorblocker 33 (14) Kalziumkanalblocker 45 (19) Statine 86 (36) Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist 24 (10) Antiarrhythmika (kl. I) 0 Einnahme von amiodaron/kl. III in der Vergangenheit 7 (3)	138,2±19,5 mmHg 78,4±9,5 mmHg	149,1±20,3 mmHg 85,2±11,8 mmHg	-	-	Schlaganfall/TIA: 7 % (3) Schlafapnoe: 57 % (24) KHK: 67 % (28) Herzinfarkt: 30 % (12) Typ2 Diabetes: 60 % (25)

Studie	Stu	Patienten rando- misiert, Alter, Geschlech- terverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbe- dingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systo- lisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (sys- tolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
			Median (IQR) = 3 (3-4)					
	K	38/39 Alter (Median, IQR): 63 [59–72] Männlich: 79 % (30) Weiblich: 21 % (8)	Diuretikum 89 (34) β-Blocker 79 (30) ACE-Hemmer 63 (24) Angiotensinrezeptorblocker 37 (14) Kalziumkanalblocker 61 (23) Statine 89 (34) Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist 32 (12) Antiarrhythmika (kl. I) 0 Einnahme von amiodaron/kl. III in der Vergangenheit 8 (3) Median (IQR) = 4 (3-5)	139,4±18,5 mmHg 79,9±7,9 mmHg	146,1±22,5 mmHg 83,6±16,0 mmHg	-	-	Schlaganfall/TIA: 11 % (4) Schlafapnoe: 55 % (21) KHK: 68% (26) Herzinfarkt: 24 % (9) Typ2 Diabetes: 47 % (18)
REQUIRE 2022	I	n = 69/72 Alter: 50,7±11,4 Männlich: 69,6 % (48) Weiblich: 30,4 % (21)	Diuretika: 92,8 (64) a-Blocker: 20,3 (14) β-Blocker: 34,8 (24) Alpha-/Beta-Blocker: 21,7 (15) Renin Angiotensinblocker: 98,6 (68) Kalziumkanalblocker: 91,3 (63) MR-Blocker: 24,6 (17) Centrally Acting Agent: 8,7 (6) 4,1±1,6	161,9±13,4 mmHg 94,9±9,3 mmHg	157,6±19,5 mmHg 97,7±16,6 mmHg	166,7±13,1 mmHg 97,9±9,7 mmHg	149,9±18,9 mmHg 86,7±11,0 mmHg	Typ2 Diabetes: 26,1 % (18) Schlafapnoe: 15,9 % (11) Kardiovaskuläre Erkrankungen: 13,0 % (9) Zerebrovaskuläre Erkrankung: 0 Dyslipidämie: 56,5 % (39)
	K	n = 67/71 Alter: 55,6±12,1 Männlich: 79,1 % (53) Weiblich: 20,9 % (14)	Diuretika: 94 (63) a-Blocker: 17,9 (12) β-Blocker: 37,3 (25) Alpha-/Beta-Blocker: 25,4 (12) Renin Angiotensinblocker: 98,5 (66) Kalziumkanalblocker: 88,1 (59) MR-Blocker: 14,9 (10) Centrally Acting Agent: 4,5 (3)	161,5±13,1 mmHg 92,7±9,4 mmHg	160,4±14,9 mmHg 95,3±14,2 mmHg	167,3±13,8 mmHg 96,2±9,6 mmHg	150,1±18,1 mmHg 85,5±11,2 mmHg	Typ2 Diabetes: 29,9 % (20) Schlafapnoe: 11,9 % (8) Kardiovaskuläre Erkrankungen: 13,4 % (9) Zerebrovaskuläre Erkrankung: 7,5 % (5) Dyslipidämie: 59,7 % (40)

Studie	Stu	Patienten randomisiert, Alter, Geschlechterverteilung	Medikation % (n), Mittelwert±SD	24-h-Blutdruck (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Praxisbedingungen (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Tag (systolisch, diastolisch)	Blutdruck Nacht (systolisch, diastolisch)	Komorbiditäten
			3,9±1,1					
IBERIS	I	n = 107 Alter: 46,4±10,2 Männlich: 78,5 % (84) Weiblich: 21,5 % (23)	Diuretikum: 72 (77) β-Blocker: 2,8 (3) Renin Angiotensinblocker: 74,8 (80) davon ACE Hemmer 1,3 (1) u. Angiotensinrezeptorblocker 98,8 (79) Kalziumkanalblocker: 81,3 (87) Andere: 3,7 (4) 3,0±0,2	148,0±10,0 mmHg 91,3±10,4 mmHg	159,1±7,2 mmHg 98,8±7,2 mmHg	150,8±10,6 mmHg 93,4±10,7 mmHg	140,1±13,5 mmHg 85,3±12,0 mmHg	Typ 2 Diabetes: 19,6 % (21) Hyperlipidämie: 27,1 % (29) KHK: 13,1 % (14)
	K	n = 110 Alter: 44,3±10,2 Männlich: 80 % (88) Weiblich: 20 % (22)	Diuretikum: 69,1 (76) β-Blocker: 5,5 (6) Renin Angiotensinblocker: 72,7 (80) davon ACE Hemmer 0 u. Angiotensinrezeptorblocker 100 (80) Kalziumkanalblocker: 82,7 (91) Andere: 0 3,0±0,1	146,5±8,9 mmHg 93,1±8,8 mmHg	159,4±7,5 mmHg 99,4±7,3 mmHg	149,1±9,3 mmHg 95,0±9,0 mmHg	139,1±12,0 mmHg 87,8±10,5 mmHg	Typ 2 Diabetes: 12,7 % (14) Hyperlipidämie: 31,8 % (35) KHK: 5,5 % (6)

4.5 Bewertung des Verzerrungspotentials

Die Bewertung des Verzerrungspotentials ist in Tabelle 7 sowohl für jede Domäne des RoB 2-Tools als auch für die Gesamtbewertung dargestellt.

Die Tabelle stellt die Ergebnisse für den 24-h-Blutdruck dar, da dies der in diesem Gutachten leitende Blutdruck-Endpunkt ist.

Tabelle 7: Bewertung des Verzerrungspotentials nach RoB 2 für den Endpunkt 24-h-Blutdruck

	Verzerrung durch den Randomisierungsprozess	Verzerrung durch Abweichungen von den beabsichtigten Interventionen	Verzerrung durch fehlende Outcome-Daten	Verzerrung bei der Messung des Outcomes	Verzerrung bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses	Gesamt
SYMPPLICITY HTN-2 2010 ^a	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
SYMPPLICITY HTN-3 2014	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
OSLO RDN 2014	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
PRAGUE 2015	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
DENER-HTN 2015	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
Desch 2015	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
HTN-JAPAN 2015	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
RESET 2016	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
DENERVHTA 2016	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
SYMPATHY 2017	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
INSPIRED 2017	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
Warchol 2018	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
RADIANCE TRIO 2021	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
REQUIRE 2022	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
Heradien 2022	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
IBERIS 2024	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken	Keine Bedenken
<div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 0 10px;"> Keine Bedenken Bedenken Starke Bedenken </div>						

^a Betrifft das Verzerrungsrisiko für den Blutdruck unter Praxisbedingungen, da keine Ergebnisse 24-h-Blutdruck berichtet wurde

4.6 Ergebnisse zu (patientenrelevanten) Endpunkten

4.6.1 Morbidität

Ergebnisse zu den Ereignissen Schlaganfall und Myokardinfarkt werden in diesem Gutachten unter den unerwünschten Ereignissen subsummiert, siehe Abschnitt 4.6.4.

Darüber hinaus konnten den Studien keine relevanten Ergebnisse hinsichtlich der Morbidität entnommen werden.

Somit ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität weder ein Vor- noch ein Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer leitliniengerechten Kontrollintervention.

4.6.2 Lebensqualität

Den Studien konnten keine relevanten Ergebnisse hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entnommen werden.

Somit ergibt sich für die Endpunktkategorie Lebensqualität weder ein Vor- noch ein Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer leitliniengerechten Kontrollintervention.

4.6.3 Blutdruck

Wie in Abschnitt 3.6 dargelegt, werden im vorliegenden Gutachten vorrangig die Veränderungen des Blutdrucks zwischen Baseline und dem jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt berücksichtigt. Falls für eine Studie diese Ergebnisse nicht vorlagen, wurden für diese Studie die absoluten Werte zu dem relevanten Nachbeobachtungszeitpunkt herangezogen und auch für die metaanalytischen Auswertungen verwendet.

4.6.3.1 24-h Blutdruck

Tabelle 8: Ergebnisse zum Endpunkt 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

Studie		Intervention		Kontrolle		Gruppenvergleich Mittelwertsdifferenz (95 %-KI)
		Blutdruck MW±SD (mmHg)	24h-Butdruck Verän- derung MW±SD	24h-Blutdruck±SD (mmHg)	Blutdruck Verände- rung MW±SD	
SYMPPLICITY HTN-3 2014 (I:329; K:162)	systolisch	151,8±16	-6,75±15,1	153,9±19,1	-4,79±17,25	-1,96 (-5,08; 1,16)
	diastolisch	83,1±13,7	-4,1±9,2	87,4±14,6	-3,1±10,1	-1,0 (-2,85; 0,85)
OSLO RDN 2014 (I:9; K:10)	systolisch	139±10,5	-	130±11,6	-	9,0 (-0,94; 18,94)
	diastolisch	83±3,4	-	74±6,7	-	9,0 (4,29; 13,17)
PRAQUE 2015 (I:52; K:54)	systolisch	140±13	-8,6±12	139±16	-8,1±17,4	-0,5 (-6,17; 5,17)
	diastolisch	80±10	-5,7±8,3	79±11	-4,5±8,4	-1,2 (-4,38; 1,98))
DENER-HTN 2015 (I:48; K:53)	systolisch	135±17,6	-15,4 (-19,1; -11,7)	137,9±16,4	-9,5 (-13,0; -6,0)	-5,9 (-11; -0,8)
	diastolisch	80,1±13,0	-9,7 (-12,0; -7,4)	82,3±12,0	-6,6 (-8,8; -4,4)	-3,1 (-6,28; 0,08))
Desch 2015 (I: 32; K: 35)	systolisch	-	-7,0 (-10,8; -3,2)	-	-3,5 (-6,7; -0,2)	-3,5 (-8,5; 1,5)
	diastolisch	-	-2,8 (-4,8; -0,9)	-	-2,1 (-3,9; -0,2)	-0,7 (-3,39; 1,99)
HTN-JAPAN 2015 (I:22; K:19)	systolisch	157±19,3	-7,5±12	161,9±18,6	-1,4±10,2	-6,2 (-13,2; 0,9)
	diastolisch	-	-4,2±7,4	-	-0,4±6,7	-3,8 (-8,12; 0,52)
RESET 2016 (I:29; K:29)	systolisch	146,4±16,2	-3,7±16,4	150±12,9	-2,6±12,8	-1,1 (-8,07; 5,87)
	diastolisch	88,3±8,6	-1,7±8,6	86,5±9,2	-2,6±7,5	0,9 (-2,93; 4,73)
DENERVHTA 2016 (I: 11; K:13)	systolisch	-	-5,7 (-14,8; 3,4)	-	-23,6 (-31,9; -15,3)	17,9 (5,58; 30,22)
	diastolisch	-	-3,7 (-8,2; 0,9)	-	-10,2 (-14,4; -6,1)	6,5 (0,34; 12,66))
SYMPATHY 2017 (I:83; K:41)	systolisch	152±23,5	-5,6±21,6	150,2±22,2	-6,6±22,1	1,0 (-7,2; 9,2)
	diastolisch	87,8±15,4	-3,5±12,8	87,2±12,8	-3,9±12,4	0,4 (-4,29; 5,09)
INSPIRED 2017 (I:6; K:9)	systolisch	139,7±23	-21,7±14,7	158,2±17	0,7±19,4	-22,4 (-39,7; -5,1)
	diastolisch	88,1±12,6	-12,8±12,9	95,6±12,7	0,3±13,9	-13,1 (-26,89; 0,69)
Warchol 2018 (I:28; K:24)	systolisch	140±14	-	144±19	-	-4,0 (-13,2; 5,2)
	diastolisch	80±10	-	86±10	-	-6,0 (-11,45; -0,55)
RADIANCE TRIO 2021 (I:65; K:64)	systolisch	132,7±15,7	-11,4±14,1	133,3±13,4	-12,1±14	0,7 (-4,24; 5,64)
	diastolisch	81,2±10,4	-8±8,9	81,2±9,7	-8,3±9,2,5	0,3 (-2,82; 3,42)
Heradien 2022 (I:38; K:30)	systolisch	138,1±14,6	-0,1±15,8	136±18,4	-3,4±16,3	3,3 (-4,4; 11,0)
	diastolisch	78,6±9,2	0,2±7,9	78,3±7,5	-1,6±7,1	1,8 (-1,77; 5,37)
IBERIS 2024 (I:106; K:106)	systolisch	135,1±14,4	-13±12,1	143,4±13,8	-3±13	-10,0 (-13,38; -6,62)
	diastolisch	83,7±11,4	-7,7±8,6	90,5±10,2	-2,8±10,1	-4,9 (-7,43; -2,37)

MW: Mittelwert
SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)
I: Intervention
K: Kontrolle
Keine Daten zu: Desch 2015 und REQUIRE 2022

4.6.3.1.1 Systolischer 24-h-Blutdruck

Nachbeobachtungszeit 3 Monate

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten liegen zum systolischen 24-h-Blutdruck verwertbare Daten aus 4 Studien vor.

Aus den 4 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 203 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 196 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein. In keiner der 4 Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich bzgl. des 24-h-Blutdrucks kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen (MWD $-2,46$ (95 %-KI: $-7,99$; $3,08$); $p = 0,252$). Die Heterogenität ist gering ($I^2 = 11$ %; $\tau = 1,17$; $p = 0,338$).

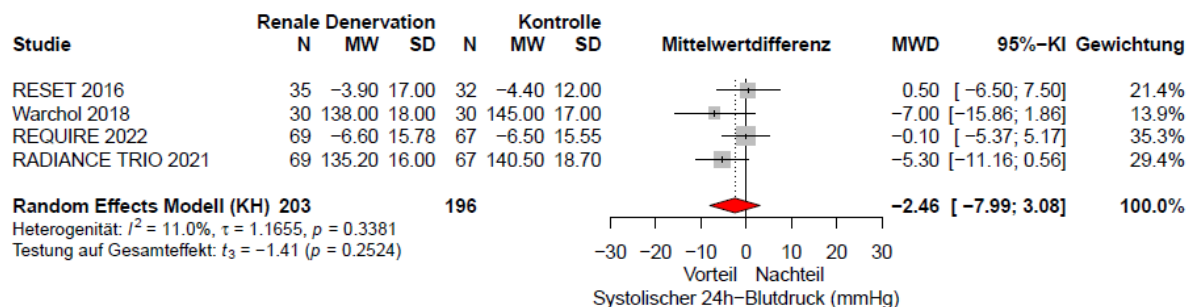


Abbildung 2: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 3 Monaten

Nachbeobachtungszeit 6 Monate

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum systolischen 24-h-Blutdruck verwertbare Daten aus 14 Studien vor. Aus der Studie REQUIRE 2022 liegen keine 6-Monats-Ergebnisse vor und in der Studie SYMPLICITY HTN-2 2010 wurde der 24-h-Blutdruck nicht erhoben.

Aus den 14 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 864 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 653 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein. Es liegen sowohl Studien vor, die einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation zeigen als auch Studien, die einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der renalen Denervation zeigen. Für den systolischen 24-h-Blutdruck zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-1,65$ (95 %-KI: $-6,01$; $2,71$); $p = 0,428$). Die Heterogenität ist allerdings so hoch ($I^2 = 72,4$ %; $\tau = 6,52$; $p < 0,0001$), dass die zusammenfassende Betrachtung aller Studien kaum sinnvoll erscheint.

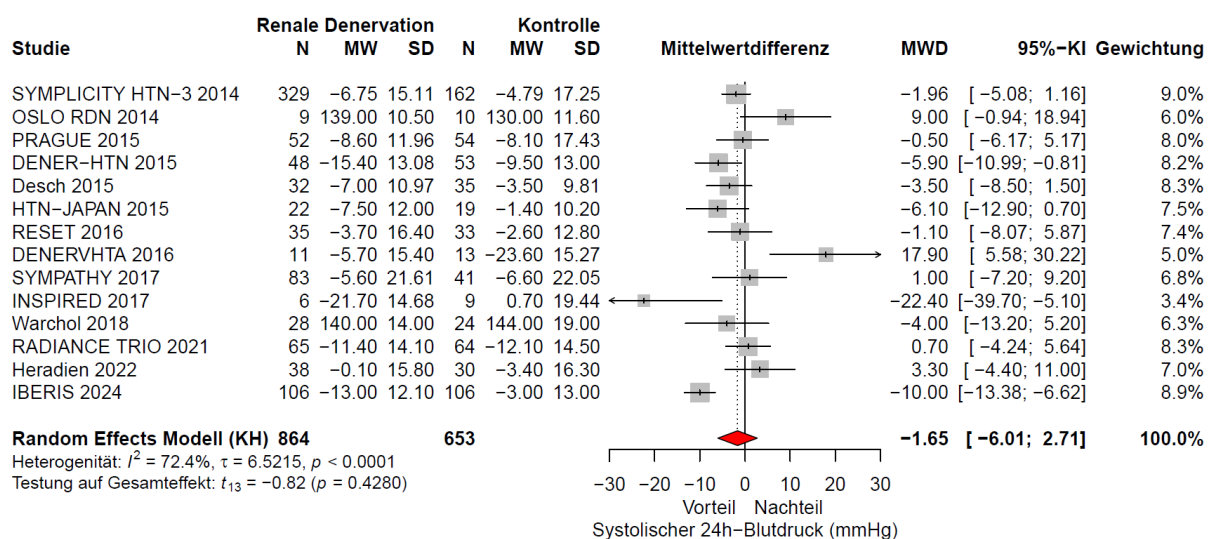


Abbildung 3: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

Um die Ursachen dieser Heterogenität herauszufinden und die Heterogenität entsprechend zu reduzieren, wurden diverse Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei beziehen sich alle Subgruppenanalysen auf einen Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten. Sämtliche Subgruppenanalysen wurden für alle nachfolgend dargestellten Endpunkte durchgeführt.

Zunächst wurde untersucht, ob sich die Heterogenität dadurch auflösen lässt, dass lediglich die Ergebnisse derjenigen Studien metaanalytisch zusammengefasst werden, die hinsichtlich des Vorgehens im Kontrollarm eine große Ähnlichkeit aufweisen. Dabei wurde zwischen solchen Studien unterschieden, in denen die renale Denervation als Add-on zum Vorgehen in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde (im Forrest-Plot bezeichnet als „Passiver Komparator“) und Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging (im Forrest-Plot bezeichnet als „Aktiver Komparator“).

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen statistisch signifikant voneinander ($p = 0,041$). Somit stellt die beschriebene Definition der Kontrollintervention einen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe des „passiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 11 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 792 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 576 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den systolischen 24-h-Blutdruck ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-3,62$ (95 %-KI: $-7,04$; $-0,20$); $p = 0,040$). Die Heterogenität konnte im Vergleich zur Hauptanalyse in dieser Subgruppe zwar etwas reduziert werden, ist aber weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 64,4\%$; Tau = $3,88$; $p = 0,002$).

Der beobachtete statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der Kontrollintervention wurde hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bewertet. Dazu wurde ergänzend eine Metaanalyse für das Effektmaß „standardisierte Mittelwertsdifferenz“ (SMD) berechnet: SMD $-0,25$ (95 %-KI: $-0,49$; $-0,02$). Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls größer als die in Abschnitt 3.6 beschriebene Schwelle von $-0,2$ ist, ist die **klinische Relevanz** dieses statistisch signifikanten Vorteils als **unklar** zu bewerten.

In der Subgruppe des „aktiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 3 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 72 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 77 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den systolischen 24-h-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $7,67$ (95 %-KI: $-15,18$; $30,51$); $p = 0,286$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe im Vergleich zur Hauptanalyse allerdings nicht reduziert werden und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 75,8\%$; Tau = $7,87$; $p = 0,016$).

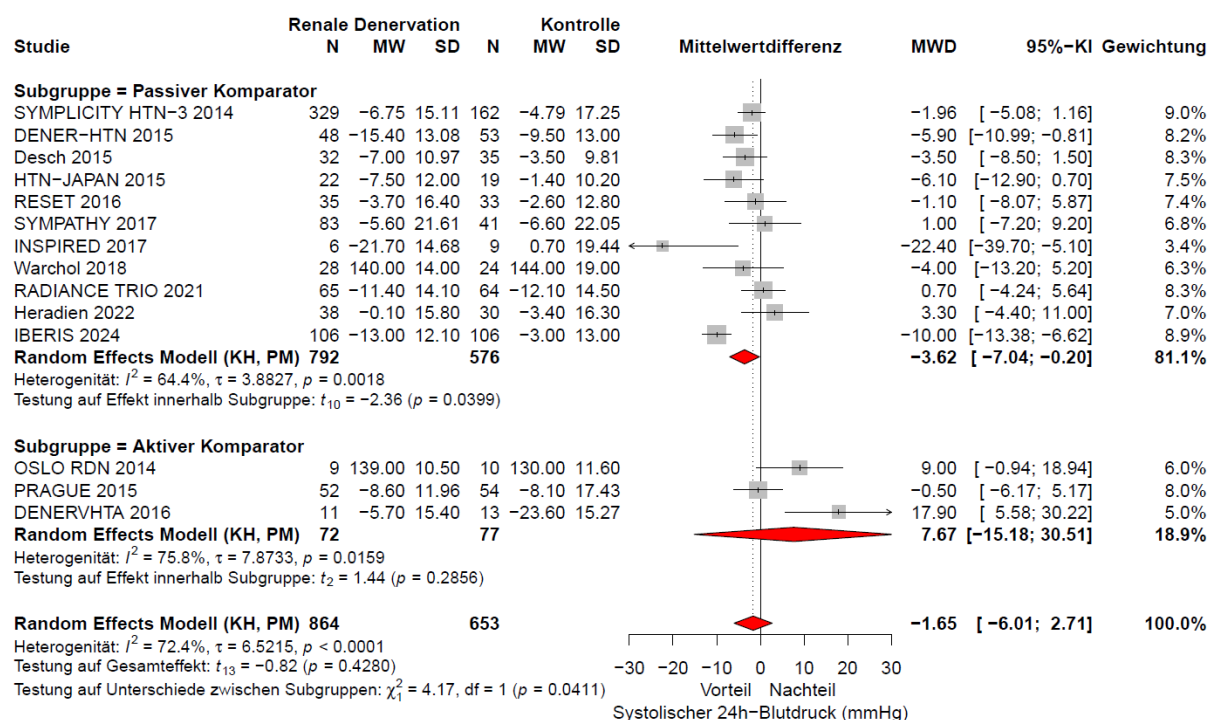


Abbildung 4: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

Da die Heterogenität nicht in ausreichendem Maß reduziert werden konnte, wurde eine weiterführende Subgruppenanalyse durchgeführt. In dieser Analyse wurde die Subgruppe der Studien mit einem passiven Komparator weiter unterteilt. Es wurde unterschieden zwischen Studien, in denen die medikamentöse Therapie der Patientinnen und Patienten zu Baseline unverändert fortgeführt wurde (im Forrest-Plot bezeichnet als „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“) und solchen Studien, bei denen die medikamentöse Therapie aller Patientinnen und Patienten nach Studieneinschluss entweder standardisiert oder patientenindividuell angepasst wurde (im Forrest-Plot bezeichnet als „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“). Die Gruppe der Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging, wurde in dieser Analyse unverändert mitgeführt.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den 3 Subgruppen knapp nicht statistisch signifikant voneinander ($p = 0,080$). Somit stellt die beschriebene Definition der Kontrollintervention keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe der „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 7 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 567 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 344 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergab sich für den systolischen 24-h-Blutdruck knapp kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-2,07$ (95 %-KI: $-4,28$;

0,15); $p = 0,062$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe aufgelöst werden ($I^2 = 0\%$; $\tau = 0$; $p = 0,633$).

In der Subgruppe der „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 4 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 225 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 232 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung für den systolischen 24-Blutdruck ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-7,38$ (95 %-KI: $-20,42$; $5,66$); $p = 0,169$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe allerdings nicht reduziert werden und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 80,7\%$; $\tau = 7,25$; $p = 0,001$).

In der Subgruppe der „Studien mit Medikationseskalation nur in der Kontrollgruppe“ (Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging, oben als Subgruppe „aktiver Komparator“ bezeichnet) ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zur bereits dargestellten Analyse.

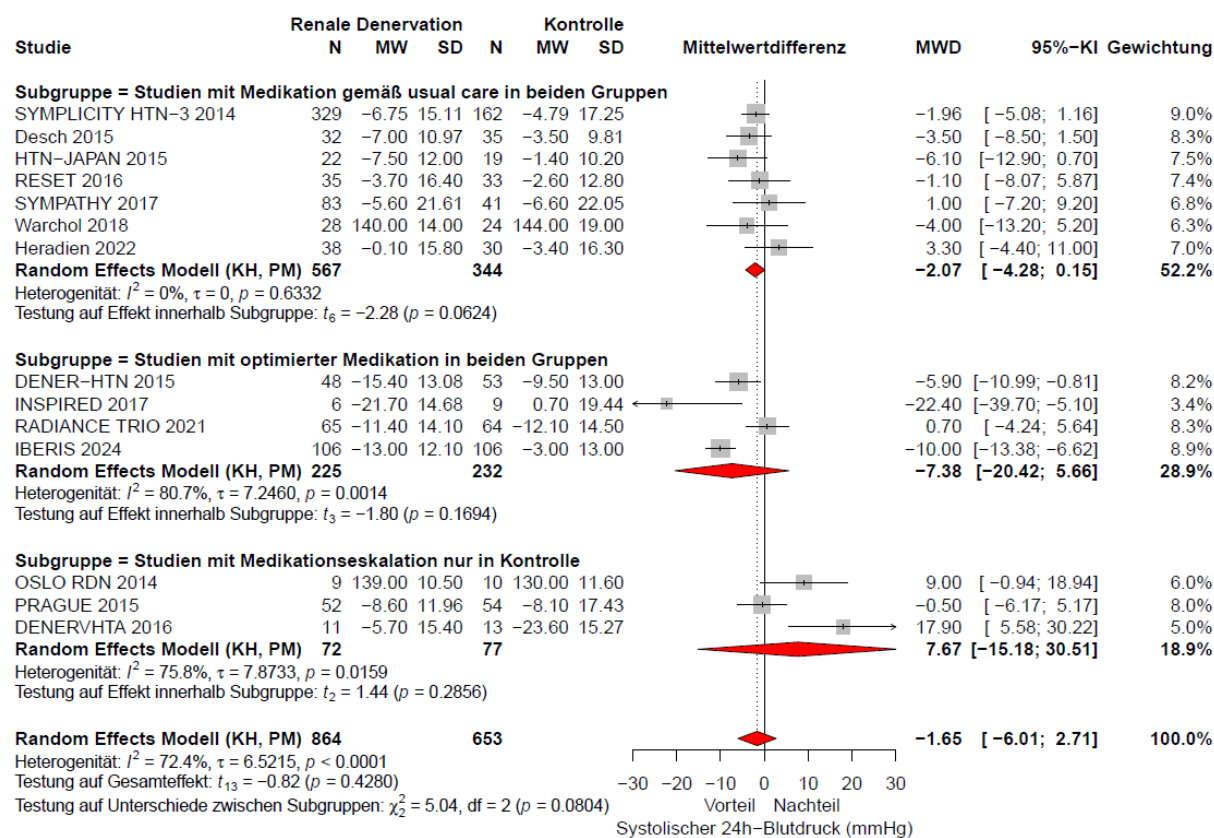


Abbildung 5: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

Um den Einfluss weiterer Studienmerkmale zu prüfen, wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die entsprechenden Forrest Plots sind im Anhang dargestellt.

Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen Studien mit weniger als 50 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da bedingt durch die Heterogenität der Studienergebnisse das Gewicht von kleinen Studien am Gesamtergebnis überproportional groß erscheint. Beispielsweise beträgt das Gewicht der kleinsten Studie INSPIRED 2017 (n = 15 Patientinnen und Patienten) in der Hauptanalyse 3,4 %, wohingegen das Gewicht von SYMPLICITY-HTN-3 2014 – der mit Abstand größten Studie (n = 491 Patientinnen und Patienten) mit einem mehr als 30-fach größeren Patientenkollektiv – lediglich 9,0 % beträgt. Die Ergebnisse der Metaanalysen ohne Berücksichtigung der kleinen Studien liefern keine relevant anderen Ergebnisse als die bereits dargestellten Metaanalysen.

Außerdem wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob sich die Ergebnisse zwischen Studien, in denen die renale Denervation mit Ultraschall (RADIANCE TRIO 2021, REQUIRE 2022) oder mittels Radiofrequenz (alle anderen Studien) durchgeführt wurde, unterscheiden. Eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Art der renalen Denervation konnte allerdings nicht festgestellt werden ($p = 0,449$). Auch zeigten sich weder in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien, in denen die renale Denervation mittels Radiofrequenz durchgeführt wurde, noch in der Studie RADIANCE TRIO, der einzigen Studie mit 6-Monats-Ergebnissen, in der die renale Denervation mittels Ultraschall durchgeführt wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Studien, in denen die renale Denervation mittels Radiofrequenz durchgeführt wurde, zeigte sich weiterhin große und statistisch signifikante Heterogenität.

Weiterführend wurde geprüft, ob sich in Studien, in denen neuere Geräte (definiert als Geräte mit mehr als einer Elektrode) zur Applikation der Radiofrequenz eingesetzt wurden, Vorteile zeigen, die möglicherweise in Studien, in denen ältere Geräte (definiert als Geräte mit einer Elektrode) eingesetzt wurden, nicht erreicht werden konnten. Eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Geräte-Generation konnte allerdings nicht festgestellt werden ($p = 0,560$). Auch zeigte sich weder in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien mit älteren Geräten, in denen die Radiofrequenz-Applikation über eine Elektrode erfolgte, noch in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien mit neueren Geräten, in denen die Radiofrequenz-Applikation über mehrere Elektroden erfolgte, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In allen Subgruppen zeigte sich weiterhin große und statistisch signifikante Heterogenität.

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde untersucht, ob das Studiencharakteristikum einer Sham-Verblindung einen Einfluss auf die Ergebnisse hat und somit einen Teil der Heterogenität erklären kann. Hierfür wurden die Studien, in denen die renale Denervation als Add-on eingesetzt wurde, in die Subgruppen „Passiv ohne Sham“ und „Passiv mit Sham“ unterteilt. Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant voneinander ($p = 0,405$). Somit stellt der Einsatz einer Sham-Behandlung keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

Ebenfalls wurde mit Hilfe einer Sensitivitätsanalyse geprüft, ob es zu relevanten Verschiebungen der Ergebnisse kommt, wenn die Studie REQUIRE 2022, zu der lediglich 3-Monats-Daten vorliegen, mit eben diesen Daten in die metaanalytische Zusammenfassung der 6-Monats-Daten eingeht. Dies war nicht der Fall. Die Ergebnisse der Metaanalysen unter bzw. ohne Berücksichtigung der 3-Monats-Ergebnisse der Studie REQUIRE 2022 sind konsistent.

Zusammenfassende Bewertung

Der systolische 24-h-Blutdruck wurde in 15 Studien erhoben. Verwertbare Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten liegen aus 14 Studien vor, da in der Studie REQUIRE 2022 lediglich 3-Monats-Ergebnisse berichtet wurden. In einer Gesamtschau aller Analysen, die zu diesem Endpunkt durchgeführt wurden, ergibt sich ein recht konsistentes Bild: in den meisten Analysen zeigt der Schätzer einen kleinen numerischen Vorteil von wenigen Punkten mmHg der renalen Denervation, der mit Ausnahme einer einzigen Analyse die statistische Signifikanz nicht erreicht. In dieser Analyse mit einem statistisch signifikanten Vorteil der renalen Denervation war das Ausmaß des Vorteils jedoch von unklarer klinischer Relevanz. Die Heterogenität ist in fast allen Analysen problematisch hoch. Der in diesem Gutachten erfolgreichste Weg, die Heterogenität aufzulösen, war, nur die Ergebnisse derjenigen Studien metaanalytisch zusammenzufassen, in denen das Vorgehen im Kontrollarm sehr ähnlich war. Dabei zeigte sich, dass die renale Denervation tendenziell in den Studien bessere Ergebnisse erzielt, in denen im Kontrollarm ein eher schwacher Komparator eingesetzt wird. In der Subgruppenanalyse, in der Studien, in denen die Baselinemedikation unverändert fortgeführt wird, zusammengefasst wurden, konnte die Heterogenität gänzlich aufgelöst werden. Die Ergebnisse in dieser Analyse decken sich insofern gut mit den Ergebnissen der anderen Analysen, als dass in dieser Subgruppe mit einem schwachen Komparator zwar ein Trend von wenigen Punkten mmHg zu Gunsten der renalen Denervation gesehen werden konnte, der aber nicht statistisch signifikant ist. Dahingegen konnte nicht festgestellt werden, dass die Art des eingesetzten Gerätes zur Durchführung der renalen Denervation (Radiofrequenz oder Ultraschall bzw. Ein-Elektroden-Geräte oder Mehr-Elektroden-Geräte) einen Einfluss auf die Studienergebnisse hatte.

Aus 3 Studien liegen Ergebnisse sowohl zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt von 3 Monaten als auch von 6 Monaten vor. Während sich die Ergebnisse in 2 dieser Studie nicht relevant unterscheiden, scheinen sich die Ergebnisse in der Studie RADIANCE TRIO bei einem längeren Nachbeobachtungszeitraum zu Ungunsten der renalen Denervation zu verschieben.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer medikamentösen Kontrollintervention.

4.6.3.1.2 Diastolischer 24-h Blutdruck

Nachbeobachtungszeit 3 Monate

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten liegen zum diastolischen 24-h-Blutdruck verwertbare Daten aus 4 Studien vor.

Aus den 4 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 203 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 196 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein. In einer der 4 Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten der renalen Denervation. Für den diastolischen 24-Blutdruck zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-1,66$ (95 %-KI: $-7,84$; $4,52$); $p = 0,456$). Die Heterogenität ist mäßig bis hoch, allerdings nicht statistisch signifikant ($I^2 = 53,7$ %; $\text{Tau} = 3,19$; $p = 0,091$).

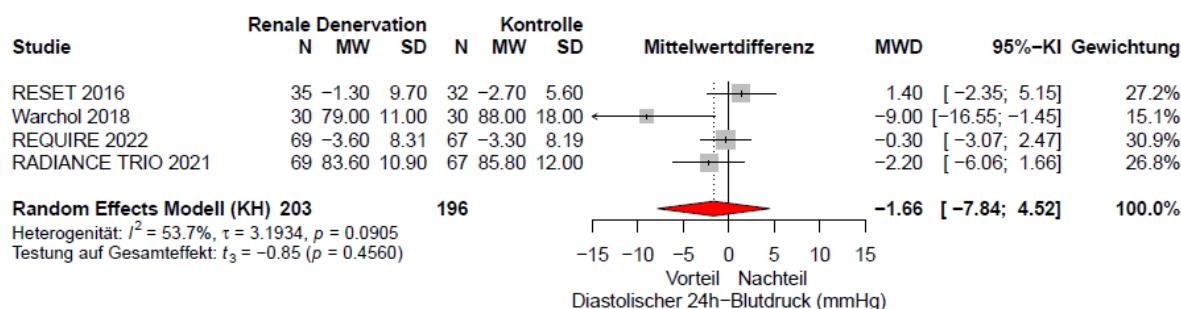


Abbildung 6: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 3 Monaten

Nachbeobachtungszeit 6 Monate

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum diastolischen 24-h-Blutdruck verwertbare Daten aus 14 Studien vor. Aus der Studie REQUIRE 2022 liegen keine 6-Monats-Ergebnisse vor und in der Studie SYMPPLICITY HTN-2 2010 wurde der 24-h-Blutdruck nicht erhoben.

Aus den 14 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 864 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 653 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein. Es liegen sowohl Studien vor, die einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation zeigen, als auch Studien, die einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der renalen Denervation zeigen. Für den diastolischen 24-h-Blutdruck zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -0,60 (95 %-KI: -3,13; 1,93); $p = 0,618$). Die Heterogenität ist allerdings so hoch und statistisch signifikant ($I^2 = 71,8\%$; $\tau = 3,80$; $p < 0,0001$), dass die zusammenfassende Betrachtung aller Studien kaum sinnvoll erscheint.

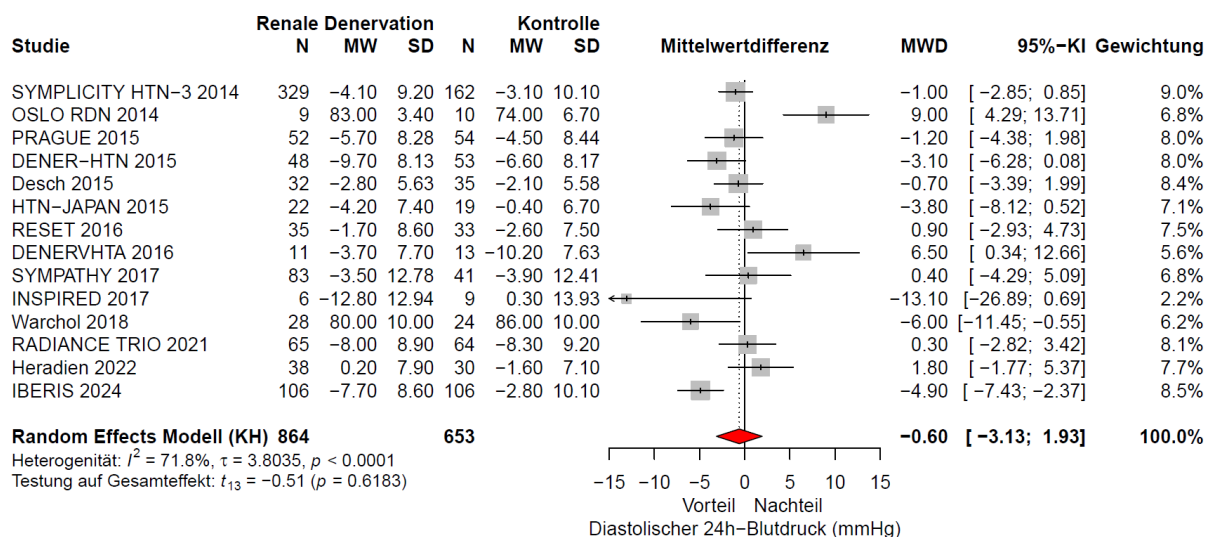


Abbildung 7: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

Für den diastolischen 24-h-Blutdruck wurden dieselben Subgruppenanalysen durchgeführt wie für alle anderen Endpunkte auch. Ebenso beziehen sich alle Subgruppenanalysen auf einen Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten.

Zunächst wurde wie bereits beschrieben zwischen Studien unterschieden, in denen die renale Denervation als Add-on zum Vorgehen in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde (im Forrest-Plot bezeichnet als „Passiver Komparator“), und Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging (im Forrest-Plot bezeichnet als „Aktiver Komparator“).

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen knapp nicht statistisch signifikant voneinander ($p = 0,061$). Somit stellt die beschriebene Definition der Kontrollintervention keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe des „passiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 11 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 792 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 576 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den diastolischen 24-h-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-1,67$ (95 %-KI: $-3,59$; $0,24$); $p = 0,081$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe im Vergleich zur Hauptanalyse etwas reduziert werden, liegt aber weiterhin relativ hoch und ist statistisch signifikant ($I^2 = 53,8$ %; $\tau = 2,11$; $p = 0,017$).

In der Subgruppe des „aktiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 3 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 72 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 77 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den diastolischen 24-h-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $4,47$ (95 %-KI: $-9,15$; $18,08$); $p = 0,294$). Die Heterogenität ist weiterhin auf problematisch hohem Niveau und statistisch signifikant ($I^2 = 85,8$ %; $\tau = 4,92$; $p < 0,001$).

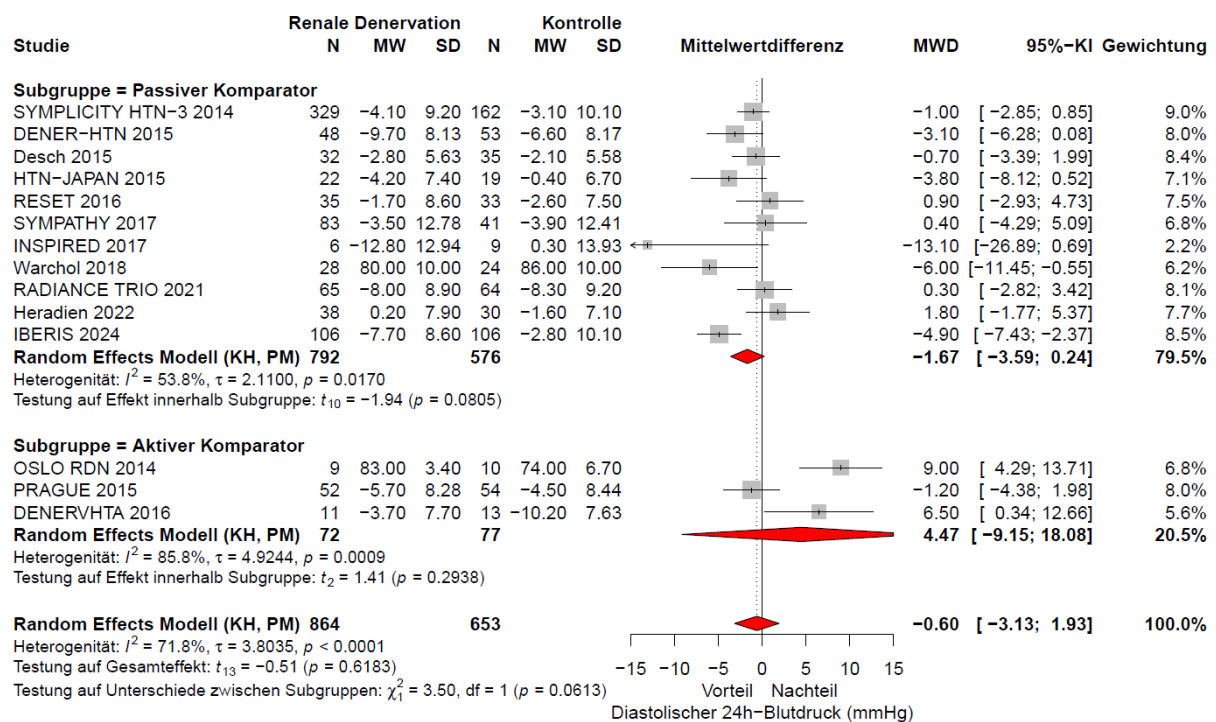


Abbildung 8: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

In der weiterführenden Sensitivitätsanalyse wurde die Subgruppe der Studien mit einem passiven Komparator weiter unterteilt und die Subgruppen „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“, „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ und „Studien mit Medikations- eskalation nur in der Kontrollgruppe“ untersucht. Letztere Subgruppe ist identisch mit der Subgruppe „Aktiver Komparator“ (s. oben), sie wurde nur umbenannt.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den drei Subgruppen knapp nicht statistisch signifikant voneinander ($p = 0,108$). Somit stellt die beschriebene Definition der Kontrollintervention keinen statistisch signifi- kanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe der „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“ konnten die Er- gebnisse von 7 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 567 Pa- tientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 344 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergab sich für den diastolischen 24-Blutdruck kein statis- tisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-0,86$ (95 %-KI: $-2,99$; $1,27$); $p = 0,360$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe reduziert werden und war statistisch nicht signifikant ($I^2 = 28,9\%$; $\text{Tau} = 1,44$; $p = 0,207$).

In der Subgruppe der „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 4 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 225 Patientinnen

und Patienten aus dem Interventionsarm und von 232 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In dieser Subgruppe zeigte sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der metaanalytischen Zusammenfassung für den diastolischen 24-Blutdruck ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -3,26 (95 %-KI: -9,25; 2,73); $p = 0,182$). Die Heterogenität verbleibt auf problematisch hohem Niveau und ist statistisch signifikant ($I^2 = 64,8 \%$; $\tau = 3,01$; $p = 0,036$).

In der Subgruppe der „Studien mit Medikationseskalation nur in der Kontrollgruppe“ ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zur bereits dargestellten Analyse.

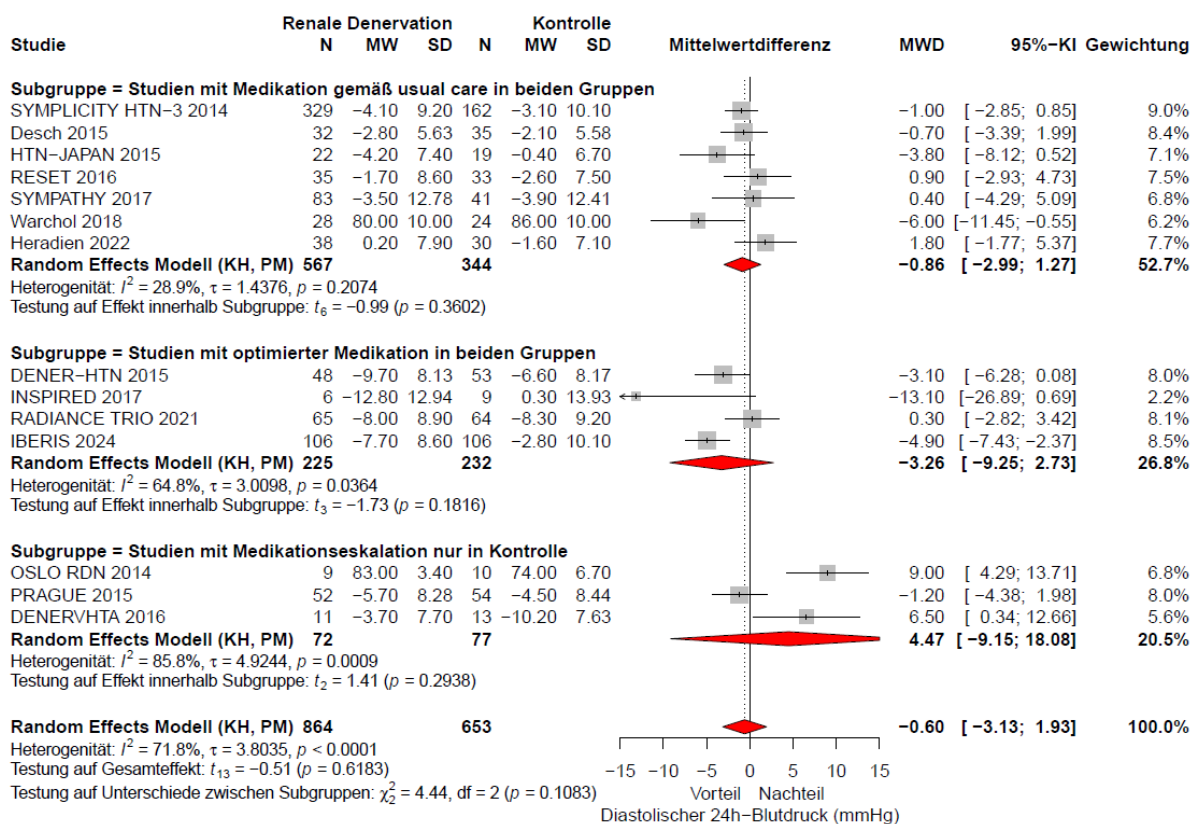


Abbildung 9: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

Die Ergebnisse der Metaanalysen ohne Berücksichtigung der kleinen Studien liefern keine relevant anderen Ergebnisse als die bereits dargestellten Metaanalysen.

In der Subgruppenanalyse, in der die Studien danach gruppiert wurden, ob die renale Denervation mit Radiofrequenz oder Ultraschall durchgeführt wurde, konnte keine Effektmodifikation durch die Art der Denervation festgestellt werden ($p = 0,632$). Auch zeigten sich weder in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien, in denen die renale Denervation mittel Radiofrequenz durchgeführt wurde, noch in der Studie RADIANCE TRIO, der einzigen Studie mit 6-Monats-Ergebnissen, in der die renale Denervation mittels Ultraschall durchgeführt wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Studien, in denen die renale Denervation mittels

Radiofrequenz durchgeführt wurde, zeigte sich weiterhin große und statistisch signifikante Heterogenität.

Weiterführend wurde geprüft, ob sich in Studien, in denen neuere Geräte (definiert als Geräte mit mehr als einer Elektrode) zur Applikation der Radiofrequenz eingesetzt wurden, Vorteile zeigen, die möglicherweise in Studien, in denen ältere Geräte (definiert als Geräte mit einer Elektrode) eingesetzt wurden, nicht erreicht werden konnten. Eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Geräte-Generation konnte allerdings nicht festgestellt werden ($p = 0,703$). Auch zeigte sich weder in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien mit älteren Geräten noch in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien mit neueren Geräten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In allen Subgruppen zeigte sich weiterhin große und statistisch signifikante Heterogenität.

In der Sensitivitätsanalyse zum möglichen Einfluss einer Sham-Verblindung auf die Studienergebnisse zeigte sich weder bei den Studien, bei denen eine Sham-Verblindung durchgeführt wurde, noch bei den Studien, bei denen die renale Denervation als Add-on eingesetzt wurde und die ohne Sham-Kontrolle durchgeführt wurden, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen renaler Denervation und Kontrolle. Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant voneinander ($p = 0,132$). Somit stellt der Einsatz einer Sham-Behandlung keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

Ebenso wenig führte es zu Verschiebungen, wenn die 3-Monats-Daten von REQUIRE 2022 in der Metaanalyse berücksichtigt wurden.

Zusammenfassende Bewertung

Der diastolische 24-h-Blutdruck wurde in 15 Studien erhoben. Verwertbare Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten liegen aus 14 Studien vor, da in der Studie REQUIRE 2022 lediglich 3-Monats-Ergebnisse berichtet wurden. In einer Gesamtschau aller Analysen, die zu diesem Endpunkt durchgeführt wurden, ergibt sich ein recht konsistentes Bild: in den meisten Analysen zeigt der Schätzer einen kleinen numerischen Vorteil von wenigen Punkten mmHg der renalen Denervation, der allerdings in keiner Analyse statistische Signifikanz erreicht. Dabei ist die Heterogenität in fast allen Analysen problematisch hoch. Der in diesem Gutachten erfolgreichste Weg, die Heterogenität aufzulösen, war, nur die Ergebnisse derjenigen Studien metaanalytisch zusammenzufassen, in denen das Vorgehen im Kontrollarm sehr ähnlich war. Dabei zeigte sich, dass die renale Denervation tendenziell in den Studien bessere Ergebnisse erzielt, in denen im Kontrollarm ein eher schwacher Komparator eingesetzt wird. Allerdings stellte die Definition der Kontrollgruppe – anders als für den systolischen 24-h-Blutdruck – keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar. Es konnte nicht festgestellt werden, dass die Art des eingesetzten Gerätes zur Durchführung der renalen Denervation (Radiofrequenz oder Ultraschall bzw. Ein-Elektroden-Geräte oder Mehr-Elektroden-Geräte) einen Einfluss auf die Studienergebnisse hatte.

Aus 3 Studien liegen Ergebnisse sowohl zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt von 3 Monaten als auch von 6 Monaten vor. Während sich die Ergebnisse in einer Studie bei einem längeren Nachbeobachtungszeitraum deutlich zu Ungunsten der renalen Denervation entwickeln, kommt es in je einer der

beiden anderen Studien zu einer leichten Verschiebung zu Gunsten bzw. zu Ungunsten der renalen Denervation.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer medikamentösen Kontrollintervention.

4.6.3.2 Blutdruck unter Praxisbedingungen

Tabelle 9: Ergebnisse zum Endpunkt Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten

Studie		Intervention		Kontrolle		Gruppenvergleich Mittelwertsdifferenz (95 %-KI) (mmHg)
		Blutdruck MW±SD (mmHg)	Blutdruck Verände- rung MW±SD (mmHg)	Blutdruck MW±SD (mmHg)	Blutdruck Verände- rung MW±SD (mmHg)	
SYMPPLICITY HTN-2 2010 (I:49; K:51)	systolisch	-	-31,7±23,1	-	0,9±20,6	-32,60 (-41,19; -24,01)
	diastolisch	-	-12±11	-	0±10	-12,00 (-16,13; -7,87)
SYMPPLICITY HTN-3 2014 (I:329; K:162)	systolisch	165,6±23,7	-14,13±23,93	168,4±28,6	-11,74±25,94	-2,39 (-7,01; 2,23)
	diastolisch	89,5±16,9	-6,6±11,9	94,1±17,7	-4,6±13,6	-2,00 (-4,39; 0,39)
OSLO RDN 2014 (I:9; K:10)	systolisch	148±7,4	-8±15	132±10,2	-28±13	20,00 (7,31; 32,69)
	diastolisch	89±7,9	-2	77±7,5	-11	12,00 (5,05; 18,95)
PRAQUE 2015 (I:52; K:54)	systolisch	147±20	-12,4±16,92	141±18	-14,3±20,25	1,90 (-5,19; 8,99)
	diastolisch	85±12	-7,4±13,06	82±13	-7,3±11,44	-0,10 (-4,78; 4,58)
DENER-HTN 2015 (I:48; K:53)	systolisch	143,5±20,4	-15,1±19,62	147,3±24,1	-9,5±19,50	-5,6 (-13,24; 2,04)
	diastolisch	83,8±15,5	-9,1±10,41	85,7±12,3	-6±11,14	-3,10 (-7,41; 1,21)
HTN-JAPAN 2015 (I:22; K:19)	systolisch	165,7±26,1	-16,6±18,5	170,8±19,5	-7,9±21	-8,70 (-20,90; 3,50)
	diastolisch	-	-5,9±11,1	-	1±8,8	-6,90 (-13,00; -0,80)
RESET 2016 (I:29; K:29)	systolisch	-	-8±18,21	-	-2±17,23	-6,00 (-15,55; 3,55)
	diastolisch	-	-5±10,41	-	-2±10,60	-3,00 (-8,66; 2,66)
DENERVHTA 2016 (I: 11; K:13)	systolisch	-	-17,5±20,81	-	-29,4±20,79	11,90 (-4,8; 28,60)
	diastolisch	-	-7,5±13,54	-	-12,7±13,34	5,20 (-5,60; 16,00)
SYMPATHY 2017 (I:83; K:41)	systolisch	162,7±26,7	-7,5±24,73	165,4±25,4	0,7±25,72	-8,20 (-17,30; 0,90)
	diastolisch	91,6±18,4	-4,4±14,84	95,4±16,6	0,9±15,74	-5,30 (-10,83; 0,23)
INSPIRED 2017 (I:6; K:9)	systolisch	161,5±34,5	-11,9±23,12	166,1±16,1	7,6±27,17	-19,50 (-45,14; 6,14)
	diastolisch	99,2±23,4	-8,2±11,68	97,6±17,9	2,2±18,67	-10,40 (-25,77; 4,97)
Warchol 2018 (I:28; K:24)	systolisch	140±17	-24±18	153±10	-3±12	-21,00 (-29,22; -12,78)
	diastolisch	84±12	-11±11	92±8	-3±9	-8,00 (-13,44; -2,56)
RADIANCE TRIO 2021 (I:65; K:64)	systolisch	144,2±16,4	-10,4±16,8	143,7±19,1	-11,2±22,7	0,80 (-6,14; 7,74)
	diastolisch	94,3±12	-6,6±11,5	91,7±11,2	-7,5±13,7	0,90 (-3,50; 5,30)
Heradien 2022 (I:38; K:30)	systolisch	136,7±16,9	-12,4±21,2	136,823,9	-9,3±23,9	-3,10 (-13,34; 7,14)
	diastolisch	79,3±9,9	-5,9±12,9	80,3±14,6	-3,3±16,4	-2,60 (-9,32; 4,12)
IBERIS 2024 (I:106; K:106)	systolisch	137,4±14	21,7±14,5	143,7±14,8	-15,4±15,8	-6,30 (-10,38; -2,22)
	diastolisch	85,9±10,6	-12,9±10,9	91,6±10,6	-7,8±11,8	-5,10 (-8,16; -2,04)

MW: Mittelwert
SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)
I: Intervention
K:Kontrolle
Keine Daten zu: Desch 2015 und REQUIRE 2022

4.6.3.2.1 Systolischer Blutdruck unter Praxisbedingungen

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum systolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen verwertbare Daten aus 14 Studien vor. Aus der Studie REQUIRE 2022 liegen keine 6-Monats-Ergebnisse vor und in der Studie Desch 2015 wurde der Blutdruck unter Praxisbedingungen nicht erhoben.

Aus den 14 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 908 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 680 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein. Es liegen sowohl Studien vor, die einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation zeigen als auch Studien, die einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der renalen Denervation zeigen. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich für den systolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -5,63 (95 %-KI: -12,99; 1,74); $p = 0,123$). Die Heterogenität ist allerdings so hoch und statistisch signifikant ($I^2 = 84,3\%$; $\tau = 11,60$; $p < 0,0001$), dass die zusammenfassende Betrachtung kaum sinnvoll erscheint.

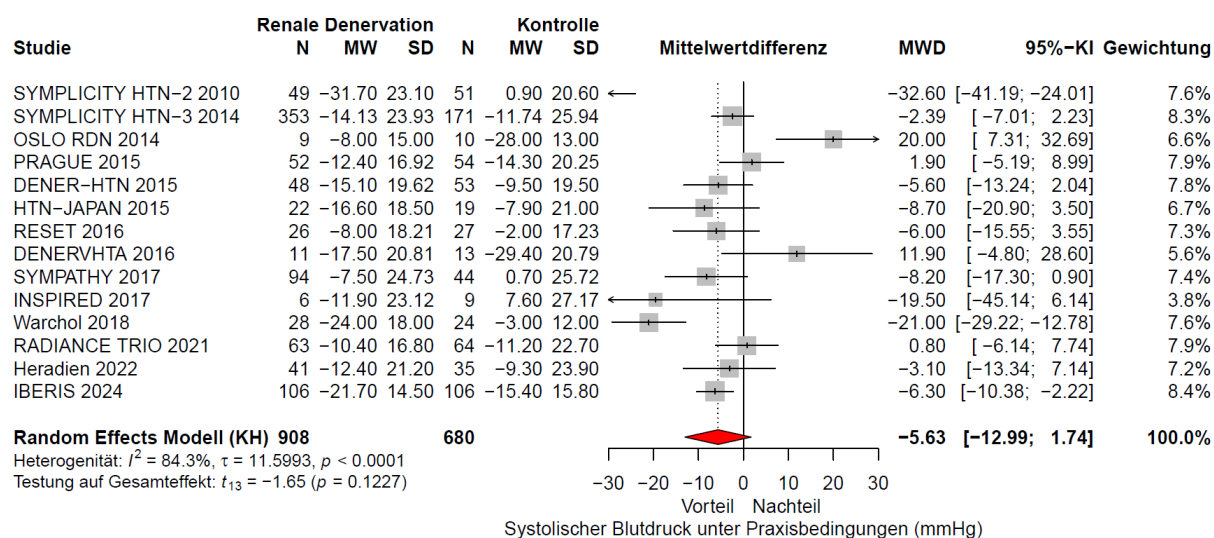


Abbildung 10: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten

Für den systolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen wurden dieselben Subgruppenanalysen wie für alle anderen Endpunkte durchgeführt.

In der ersten Subgruppenanalyse wurden Studien, in denen die renale Denervation als Add-on zum Vorgehen in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde (entspricht „Passiver Komparator“ im Forrest-Plot) und Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging (entspricht „Aktiver Komparator“ im Forrest-Plot), jeweils in separate Gruppen eingeteilt.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen statistisch signifikant ($p = 0,002$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit einen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe des „passiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 11 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 836 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 603 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den systolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -9,53 (95 %-KI: -16,24; -2,81); p = 0,010). Die Heterogenität konnte im Vergleich zur Hauptanalyse in dieser Subgruppe nicht wesentlich reduziert werden und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 82,0\%$; Tau = 8,76; p < 0,001).

Der in der Subgruppe des „passiven Komparators“ beobachtete statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der Kontrollintervention wurde hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bewertet. Dazu wurde ergänzend eine Metaanalyse für das Effektmaß „standardisierte Mittelwertsdifferenz“ (SMD) berechnet: SMD -0,46 (95 %-KI: -0,79; -0,14). Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls größer als die in Abschnitt 3.6 beschriebene Schwelle von -0,2 ist, ist der statistisch signifikante Vorteil **von unklarer klinischer Relevanz**.

In der Subgruppe des „aktiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 3 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 72 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 77 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den systolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD 9,99 (95 %-KI: -13,89; 33,87); p = 0,214). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe im Vergleich zur Hauptanalyse etwas reduziert werden, verbleibt aber auf hohem Niveau und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 68,5\%$; Tau = 7,48; p = 0,042).

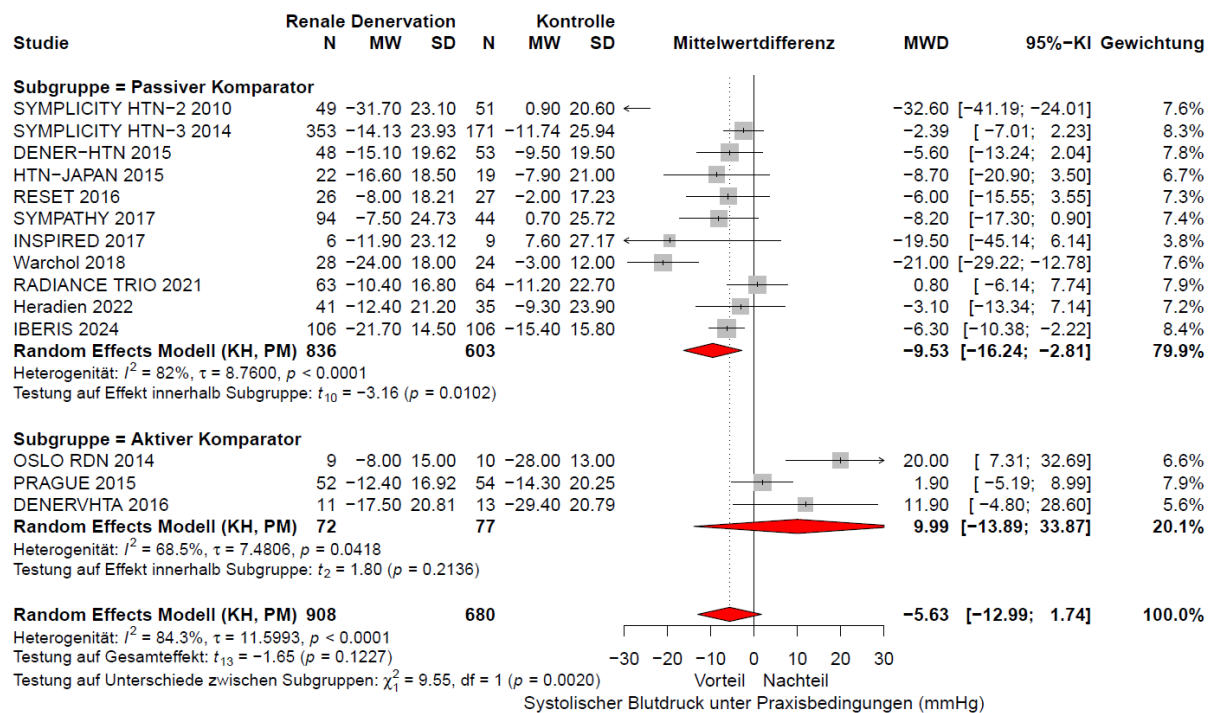


Abbildung 11: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten

In der weiterführenden Sensitivitätsanalyse wurde die Subgruppe der Studien mit einem passiven Komparator weiter unterteilt und die Subgruppen „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“, „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ und „Studien mit Medikationseskalation nur in der Kontrollgruppe“ untersucht.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den 3 Subgruppen statistisch signifikant ($p = 0,008$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit einen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe der „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 7 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 613 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 371 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergab sich für den systolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten der renalen Denervation (MWD $-11,74$ (95 %-KI: $-22,11$; $-1,37$); $p = 0,033$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe nicht reduziert werden und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 87,1$ %; $\tau = 10,22$; $p < 0,0001$).

Der beobachtete statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der Kontrollintervention wurde hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bewertet. Dazu wurde ergänzend eine Metaanalyse für das Effektmaß „standardisierte Mittelwertsdifferenz“ (SMD) berechnet: SMD $-0,57$ (95 %-KI: $-1,10$; $-0,04$). Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls größer als die in Abschnitt 3.6 beschriebene Schwelle von $-0,2$ ist, ist die **klinische Relevanz** des statistisch signifikanten Vorteils **unklar**.

In der Subgruppe der „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 4 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 223 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 232 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung für den systolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-4,61$ (95 %-KI: $-12,00$; $2,78$); $p = 0,141$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe wesentlich reduziert werden und war nicht mehr statistisch signifikant ($I^2 = 30,6$ %; $\tau = 2,72$; $p = 0,229$).

In der Subgruppe der „Studien mit Medikationseskalation nur in der Kontrollgruppe“ ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zur bereits dargestellten Analyse.

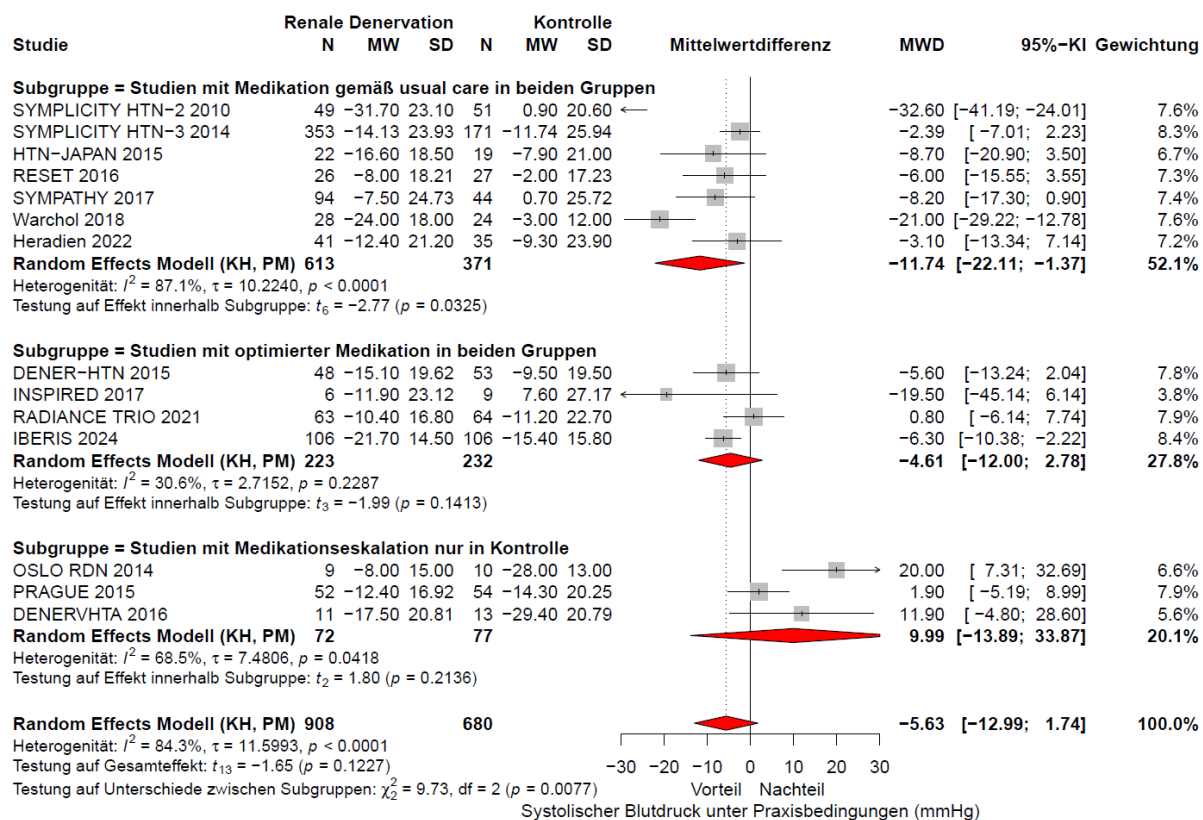


Abbildung 12: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten

Wie bereits beschrieben, wurden dieselben Subgruppenanalysen durchgeführt wie für den Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck. Da der Endpunkt systolischer Blutdruck unter Praxisbedingungen im Vergleich mit dem 24-h-Blutdruck von untergeordneter Relevanz ist, wird auf die Darstellung dieser weiterführenden Subgruppenanalysen allerdings weitestgehend verzichtet.

Eine Ausnahme bildet die Subgruppenanalyse zum Vergleich der Studien, in denen die renale Denervation als Add-on eingesetzt wurde und in denen eine Sham-Behandlung durchgeführt wurde, mit den Studien, in denen die renale Denervation als Add-on eingesetzt und in denen keine Sham-Behandlung durchgeführt wurde.

In den metaanalytischen Zusammenfassungen zeigt sich für beide Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation (Studien ohne Sham-Behandlung: MWD -15,72 ((95 %-KI: -27,15; -4,29); Studien mit-Sham-Behandlung MWD -3,84 (95 %-KI: -7,38; -0,30)). Allerdings unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention statistisch signifikant voneinander ($p = 0,010$). Die Sham-Verblindung stellt somit einen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar. In Studien ohne Sham-Verblindung fallen die Ergebnisse somit statistisch signifikant besser aus als in den Studien mit Sham-Verblindung.

Der in der **Subgruppe der Studien mit Sham-Behandlung** beobachtete statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der Kontrollintervention wurde hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bewertet. Dazu wurde ergänzend eine Metaanalyse für das Effektmaß „standardisierte Mittelwertsdifferenz“ (SMD) berechnet: SMD $-0,17$ (95 %-KI: $-0,40$; $0,05$). Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls größer als die in Abschnitt 3.6 beschriebene Schwelle von $-0,2$ ist, ist die **klinische Relevanz** dieses Unterschiedes **unklar**.

Der in der **Subgruppe der Studien ohne Sham-Behandlung** beobachtete statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der Kontrollintervention wurde ebenfalls hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bewertet. Auch hierfür wurde ergänzend eine Metaanalyse für das Effektmaß „standardisierte Mittelwertsdifferenz“ (SMD) berechnet: SMD $-0,75$ (95 %-KI: $-1,32$; $-0,18$). Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls größer als die in Abschnitt 3.6 beschriebene Schwelle von $-0,2$ ist, ist die **klinische Relevanz** dieses Unterschiedes **unklar**.

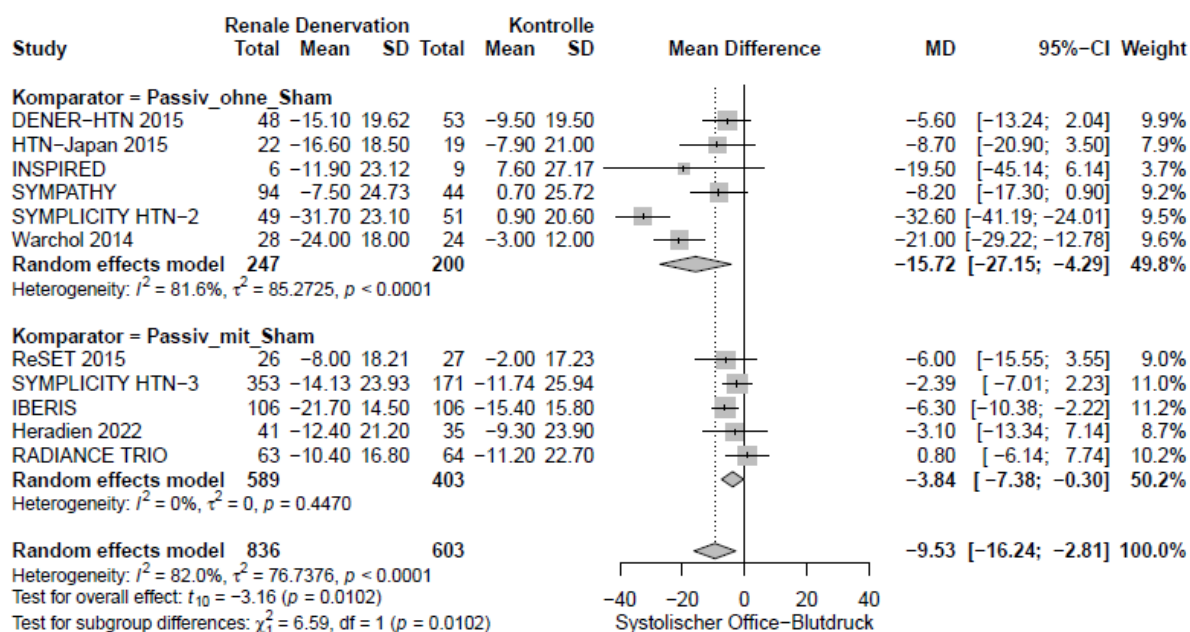


Abbildung 13: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (passiv mit/ohne Scheinintervention) zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten

Zusammenfassende Bewertung

Zum systolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen liegen zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten Daten aus 14 der insgesamt 16 Studien vor.

Aufgrund der extremen Heterogenität zwischen den Studien sind verallgemeinernde Aussagen problembehaftet. Generell scheint ein Trend zu Gunsten der renalen Denervation zu bestehen, der in einigen Analysen statistische Signifikanz erreicht. In den Analysen mit einem statistisch signifikanten Vorteil der renalen Denervation war das Ausmaß des Vorteils jedoch von unklarer klinischer Relevanz.

Größere Vorteile scheinen sich in den Studien zu ergeben, in denen die Kontrollintervention tendenziell schwächer ist. So zeigen sich in den metaanalytischen Zusammenfassungen der Studien, in denen

im Kontrollarm eine stärkere medikamentöse Eskalation als im Interventionsarm durchgeführt wurde, numerische Nachteile. Zu beachten ist zudem, dass sich in den Studien, in denen die renale Denervation gegen einen schwächeren Komparator verglichen wurde und als Add-on eingesetzt wurde, eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Sham-Verblindung gezeigt hat. In den Studien ohne Sham-Verblindung fallen die Ergebnisse der renalen Denervation im Vergleich zur Kontrollintervention deutlich besser aus als in den Studien, in denen eine Sham-Verblindung durchgeführt wurde. Daraus lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse in den Studien ohne Sham-Verblindung sehr wahrscheinlich stark zu Gunsten der renalen Denervation verzerrt sind. Dies schlägt sich in allen Analysen nieder, in denen die entsprechenden Studien berücksichtigt wurden.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die renale Denervation in Hinblick auf den systolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen tendenziell numerisch bessere Ergebnisse erzielt als eine leitliniengerechte medikamentöse Kontrollintervention. Dieser numerische Trend lässt sich wegen der großen Heterogenität und der festgestellten Verzerrung zu Gunsten der renalen Denervation allerdings nicht quantifizieren.

Insgesamt ergeben sich aus den Ergebnissen hinsichtlich des Endpunktes systolischer Blutdruck unter Praxisbedingungen keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer leitliniengerechten Kontrollintervention.

4.6.3.2.2 Diastolischer Blutdruck unter Praxisbedingungen

Aus der Studie REQUIRE 2022 liegen keine 6-Monats-Ergebnisse vor und in der Studie Desch 2015 wurde der Blutdruck unter Praxisbedingungen nicht erhoben.

Aus den 14 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 908 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 680 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein. Es liegen sowohl Studien vor, die einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation zeigen als auch Studien, die einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der renalen Denervation zeigen. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich für den diastolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen knapp kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-2,97$ (95 %-KI: $-6,33$; $0,39$); $p = 0,079$). Die Heterogenität ist allerdings so hoch ($I^2 = 74,7$ %; $\tau = 4,98$; $p < 0,0001$), dass die zusammenfassende Betrachtung kaum sinnvoll erscheint.

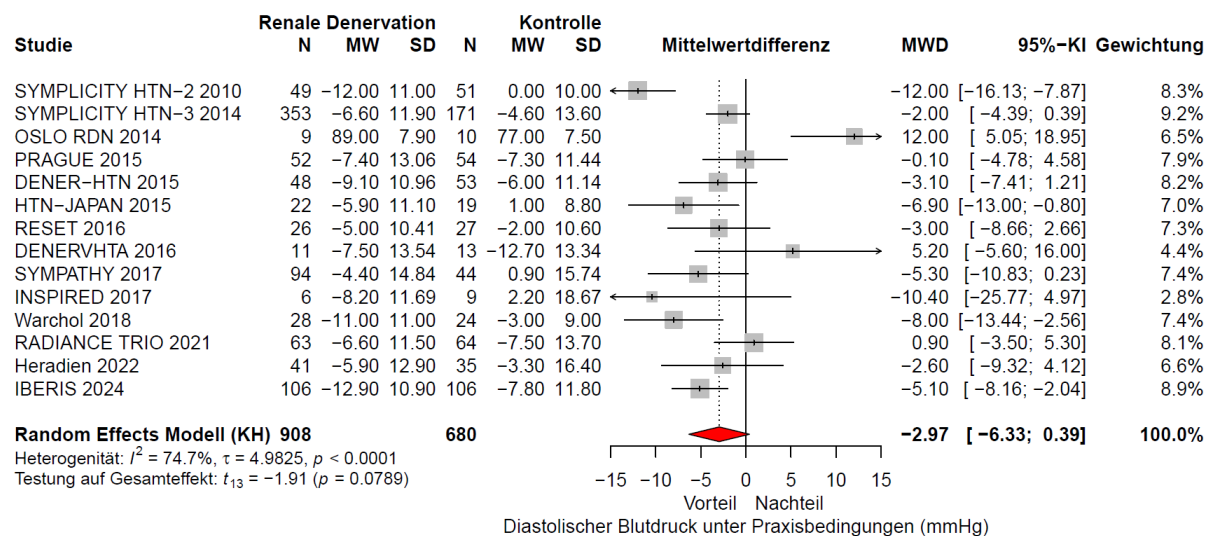


Abbildung 14: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten

Für den diastolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen wurden dieselben Subgruppenanalysen wie für alle anderen Endpunkte durchgeführt.

In der ersten Subgruppenanalysen wurden Studien, in denen die renale Denervation als Add-on zum Vorgehen in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde (im Forrest-Plot bezeichnet als „Passiver Komparator“), und Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging (im Forrest-Plot bezeichnet als „Aktiver Komparator“), jeweils in separate Gruppen eingeteilt.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen statistisch signifikant ($p = 0,010$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit einen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe des „passiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 11 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 836 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 603 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den diastolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-4,73$ (95 %-KI: $-7,25$; $-2,21$); $p = 0,002$). Die Heterogenität konnte im Vergleich zur Hauptanalyse in dieser Subgruppe reduziert werden, verbleibt aber auf hohem Niveau und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 62,3\%$; $\text{Tau} = 2,72$; $p = 0,003$).

Der in der Subgruppe des „passiven Komparators“ beobachtete statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der Kontrollintervention wurde hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bewertet. Dazu wurde ergänzend eine Metaanalyse für das Effektmaß „standardisierte Mittelwertdifferenz“ (SMD) berechnet: SMD $-0,39$ (95 %-KI: $-0,62$; $-0,16$). Da die obere Grenze des

Konfidenzintervalls größer als die in Abschnitt 3.6 beschriebene Schwelle von -0,2 ist, ist die **klinische Relevanz** dieses Unterschiedes **unklar**.

In der Subgruppe des „aktiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 3 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 72 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 77 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den diastolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD 5,34 (95 %-KI: -10,65; 21,33); $p = 0,287$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe im Vergleich zur Hauptanalyse nicht reduziert werden und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 75,3\%$; $\tau = 5,24$; $p = 0,0176$).

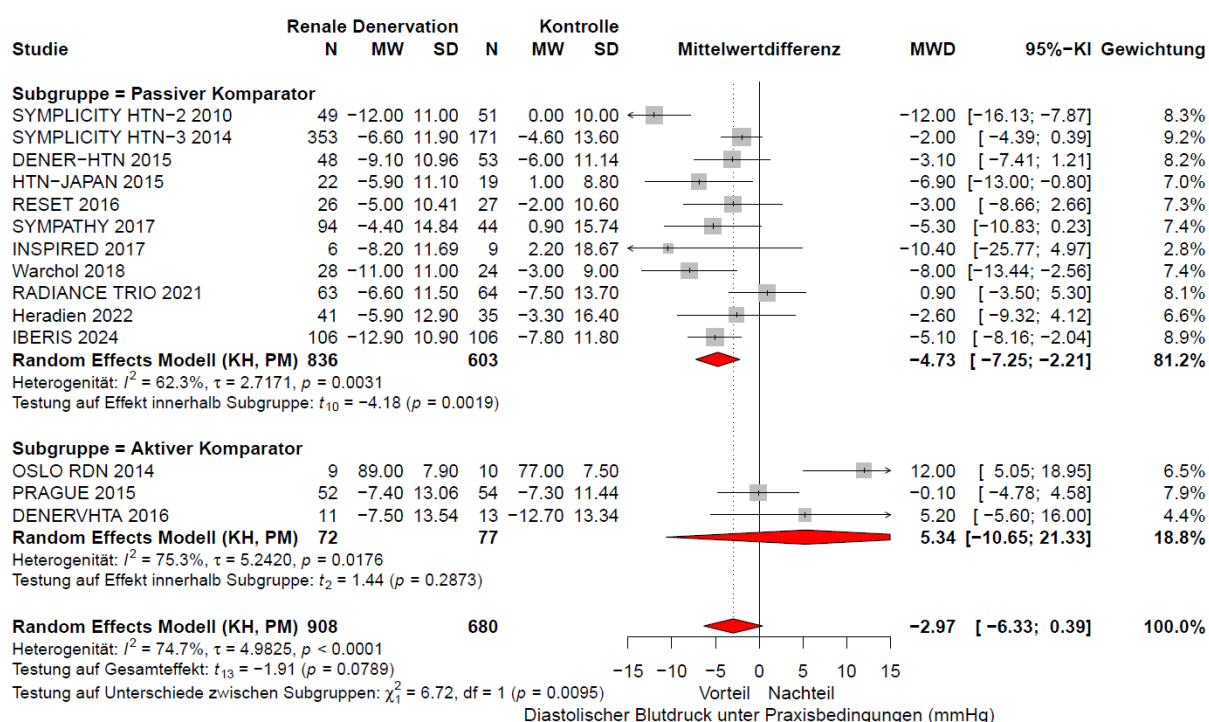


Abbildung 15: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten

In der weiterführenden Sensitivitätsanalyse wurde die Subgruppe der Studien mit einem passiven Komparator weiter unterteilt und die Subgruppen „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“, „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ und „Studien mit Medikations- eskalation nur in der Kontrollgruppe“ untersucht.

Die Behandlungsergebnisse nach Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den 3 Subgruppen statistisch signifikant ($p = 0,019$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit einen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe der „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 7 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 613 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 371 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergab sich für den diastolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten der renalen Denervation (MWD $-5,67$ (95 %-KI: $-9,19$; $-2,14$); $p = 0,008$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe reduziert werden, ist aber weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 69,4$ %; Tau = $2,83$; $p = 0,003$).

Der in der Subgruppe der „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“ beobachtete statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der Kontrollintervention wurde hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bewertet. Dazu wurde ergänzend eine Metaanalyse für das Effektmaß „standardisierte Mittelwertsdifferenz“ (SMD) berechnet: SMD $-0,48$ (95 %-KI: $-0,82$; $-0,13$). Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls größer als die in Abschnitt 3.6 beschriebene Schwelle von $-0,2$ ist, ist die **klinische Relevanz** dieses Unterschiedes **unklar**.

In der Subgruppe der „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 4 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 223 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 232 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung für den diastolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-3,04$ (95 %-KI: $-8,34$; $2,25$); $p = 0,165$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe wesentlich reduziert werden und ist nicht mehr statistisch signifikant ($I^2 = 47,0$ %; Tau = $2,18$; $p = 0,129$).

In der Subgruppe der „Studien mit Medikationseskalation nur in der Kontrollgruppe“ ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zur bereits dargestellten Analyse.

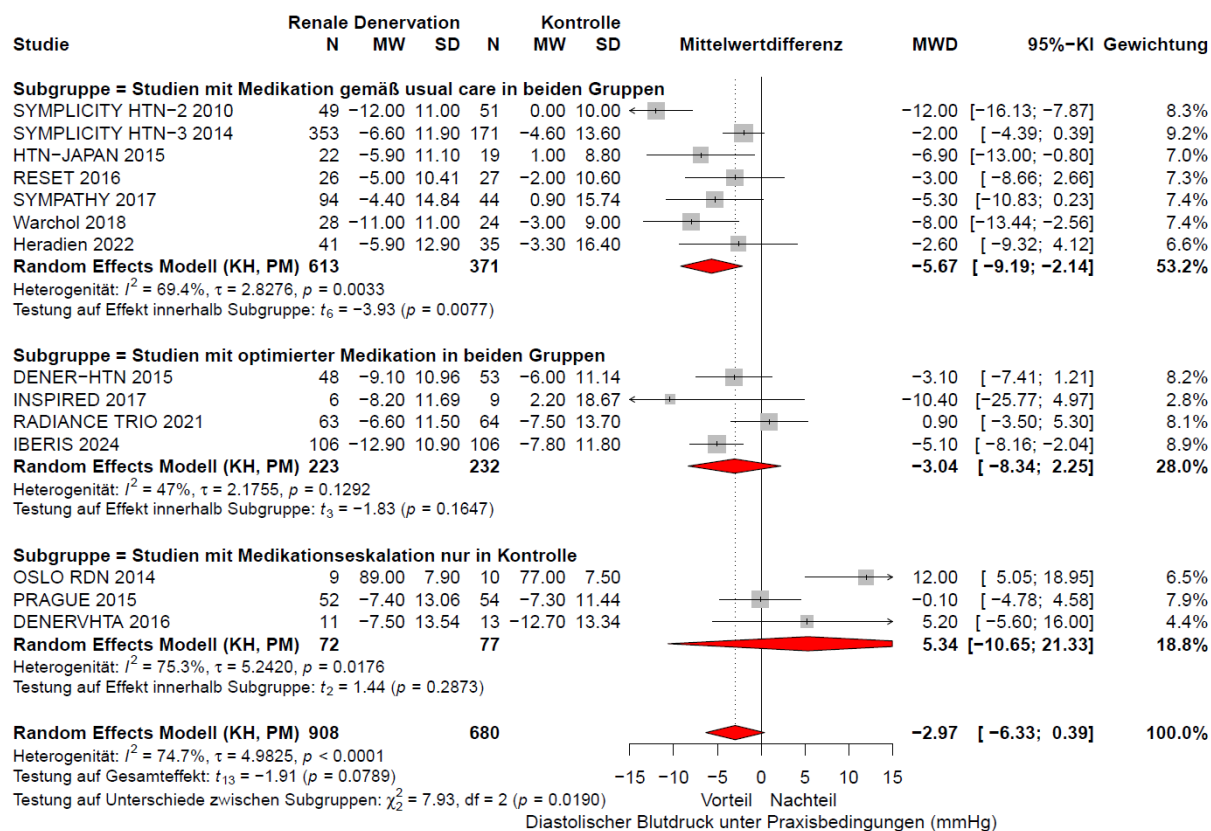


Abbildung 16: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten

Da der Endpunkt Blutdruck unter Praxisbedingungen im Vergleich mit dem 24-h-Blutdruck von untergeordneter Relevanz ist, wird auf die Darstellung der weiterführenden Subgruppenanalysen weitestgehend verzichtet.

Eine Ausnahme bildet die Subgruppenanalyse zum Vergleich der Studien, in denen die renale Denervation als Add-on eingesetzt wurde und in denen eine Sham-Behandlung durchgeführt wurde, mit den Studien, in denen die renale Denervation als Add-on eingesetzt und in denen keine Sham-Behandlung durchgeführt wurde.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen statistisch signifikant voneinander ($p = 0,007$). Somit stellt der Einsatz einer Sham-Behandlung einen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In den metaanalytischen Zusammenfassungen zeigt sich für die Studien, in denen keine Sham-Behandlung eingesetzt wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation (Studien ohne Sham-Behandlung: MWD $-7,29$ (95 %-KI: $-11,01$; $-3,56$). In den Studien mit Sham-Behandlung zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen MWD $-2,55$ ((95 %-KI: $-5,27$; $0,17$). In Studien ohne Sham-Verblindung fallen die Ergebnisse somit statistisch signifikant besser aus als in den Studien mit Sham-Verblindung. Die Heterogenität

konnte in beiden Subgruppen reduziert werden und ist nicht mehr statistisch signifikant ($I^2 = 46,6\%$; $p = 0,095$ bzw. $I^2 = 24\%$; $p = 0,261$).

Der in der **Subgruppe der Studien ohne Sham** beobachtete statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der Kontrollintervention wurde hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bewertet. Dazu wurde ergänzend eine Metaanalyse für das Effektmaß „standardisierte Mittelwertsdifferenz“ (SMD) berechnet: SMD $-0,61$ (95 %-KI: $-0,98$; $-0,25$). Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls kleiner als die in Abschnitt 3.6 beschriebene Schwelle von $-0,2$ ist, kann der statistisch signifikante Vorteil als **klinisch relevant** bewertet werden.

Dieses Ergebnis hat jedoch einen nur nachrangigen Stellenwert, da angesichts der statistisch signifikanten Effektmodifikation durch das Merkmal Sham-Verblindung die Ergebnisse der Subgruppe mit Sham-Verblindung leitend sein müssen. Falls dieses Ergebnis dennoch für die Ableitung einer Nutzenaussage herangezogen werden sollte, würden sich zunächst aufgrund des nicht niedrigen Verzerrungspotenzials (Studien ohne Sham-Kontrolle) Hinweise auf einen Vorteil der renalen Denervation im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie ergeben. Da dieser Vorteil ausschließlich in einem Endpunkt beobachtet wurde, der als wenig verlässlich eingeschätzt wurde (Blutdruck unter Praxisbedingungen, siehe Abschnitt 3.1), würde die Ergebnissicherheit herabgestuft werden. Somit ergäben sich erste Hinweise auf einen Nutzen der renalen Denervation im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie. Da sich diese ersten Hinweise aus *nur einer* von mehreren Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt ergaben, würde die Ergebnissicherheit nochmals herabgestuft werden. Somit ergäben sich keine Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden der renalen Denervation im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie.

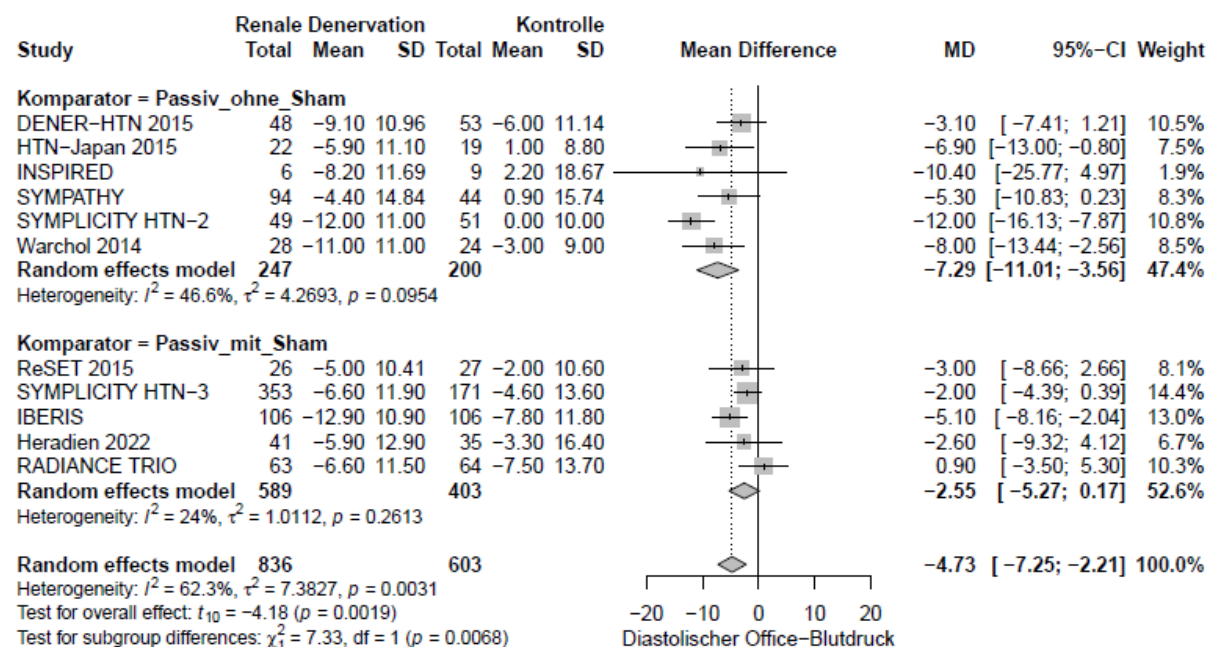


Abbildung 17: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (passiv mit/ohne Scheinintervention) zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen unter Praxisbedingungen nach 6 Monaten

Zusammenfassende Bewertung

Zum diastolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen liegen zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten Daten aus 14 Studien vor. Lediglich der Studie REQUIRE 2022 konnten keine relevanten Daten entnommen werden.

Die Ergebnisse der Studien sind sehr heterogen, was die Ableitung verallgemeinernder Aussagen erschwert. Generell scheint ein Trend zu Gunsten der renalen Denervation zu bestehen, der in einigen Analysen statistische Signifikanz erreicht. Bis auf eine Ausnahme waren die beobachteten statistisch signifikanten Vorteile jedoch von unklarer klinischer Relevanz. In dem einen Fall, in dem die klinische Relevanz festgestellt werden konnte, handelte es sich um eine Analyse von nur nachrangigem Stellenwert, weil sie rein auf Studien ohne Sham-Kontrolle basierte und stark zu Gunsten der renalen Denervation verzerrt sein dürfte, siehe unten. Würde man diese Analyse trotzdem für eine Nutzensaussage heranziehen, so ließen sich daraus keine Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden der renalen Denervation im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie ableiten.

Die numerischen Vorteile der renalen Denervation scheinen sich vor allem in den Studien zu zeigen, in denen die Kontrollintervention tendenziell schwächer ist. So zeigen sich in den metaanalytischen Zusammenfassungen der Studien, in denen im Kontrollarm eine stärkere medikamentöse Eskalation als im Interventionsarm durchgeführt wurde, numerische Nachteile. Zu beachten ist zudem, dass sich in den Studien, in denen die renale Denervation gegen einen schwächeren Komparator verglichen wurde und als Add-on eingesetzt wurde, eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Sham-Verblindung gezeigt hat. In Studien ohne Sham-Verblindung fallen die Ergebnisse der renalen Denervation im Vergleich zur Kontrollintervention deutlich besser aus als in den Studien, in denen eine Sham-Verblindung durchgeführt wurde. Daraus lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse in den Studien ohne Sham-Verblindung sehr wahrscheinlich stark zu Gunsten der renalen Denervation verzerrt sind. Dies schlägt sich in allen Analysen nieder, in denen die entsprechenden Studien berücksichtigt wurden.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die renale Denervation in Hinblick auf den diastolischen Blutdruck unter Praxisbedingungen tendenziell numerisch bessere Ergebnisse erzielt als eine leitliniengerechte medikamentöse Kontrollintervention. Dieser numerische Trend lässt sich wegen der großen Heterogenität und der festgestellten Verzerrung zu Gunsten der renalen Denervation allerdings nicht quantifizieren.

Insgesamt ergeben sich aus den Ergebnissen hinsichtlich des Endpunktes diastolisch Blutdruck unter Praxisbedingungen keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer leitliniengerechten Kontrollintervention.

4.6.3.3 Tages-Blutdruck

Tabelle 10: Ergebnisse zum Endpunkt Blutdruck gemessen am Tag nach 6 Monaten

Studie		Intervention		Kontrolle		Gruppenvergleich Mittelwertsdifferenz (95 %-KI) (mmHg)
		Blutdruck MW±SD (mmHg)	Blutdruck Verände- rung MW±SD (mmHg)	Blutdruck MW±SD (mmHg)	Blutdruck Verände- rung MW±SD (mmHg)	
SYMPPLICITY HTN-3 2014 (I:334; K:163)	systolisch	155±16	-7,2±15,85	157,5±18,8	-6,1±18,24	-1,10 (-4,38; 2,18)
	diastolisch	86,5±13,6	-4,4±9,32	90,9±14	-3,9±11,07	-0,50 (-2,47; 1,47)
OSLO RDN 2014 (I:9; K:10)	systolisch	142±10,3	-10±12	133±11,3	-19±12	9,00 (-1,81; 19,81)
	diastolisch	86±4,4	-	77±8	-	9,00 (3,27; 14,73)
PRAQUE 2015 (I:52; K:54)	systolisch	143±13	-9±15,64	141±16	-8,2±15,75	-0,80 (-6,78; 5,18)
	diastolisch	83±10	-5,6±9,2	81±12	-4,6±9,19	-1,00 (-4,50; 2,50)
DENER-HTN 2015 (I:48; K:53)	systolisch	139,1±17,8	-15,8±13,79	141,7±17,5	-9,9±13,74	-5,90 (-11,28; -0,52)
	diastolisch	82,9±13,7	-9,9±9,2	85,4±13,2	-6,8±9,29	-3,10 (-6,71; 0,51)
Desch 2015 (I:32; K:35)	systolisch	-	-8,5±11,11	-	-3,7±10,11	-4,80 (-9,90; 0,30)
	diastolisch	-	-3,5±5,77	-	-1,9±5,89	-1,60 (-4,39; 1,19)
RESET 2016 (I:29; K:29)	systolisch	-	-6,1±18,9	-	-4,3±15,1	-1,80 (-9,91; 6,31)
	diastolisch	-	-3,2±10,8	-	-3,6±8,3	0,40 (-4,16; 4,96)
DENERVHTA 2016 (I: 11; K:13)	systolisch	149,5±9,5	-3,4±12,8	132,6±17,1	-25,6±17	22,20 (10,26; 34,14)
	diastolisch	82,4±8,8	-1,8±8,3	72,8±9,2	-10,3±8,4	8,50 (1,80; 15,20)
SYMPATHY 2017 (I:83; K:41)	systolisch	155,2±23,9	-6±22,08	152,4±20,1	-7,9±21,89	1,90 (-6,31; 10,11)
	diastolisch	90,3±16,2	-3,5±13,25	89,4±13,3	-4,7±11,76	1,20 (-3,39; 5,79)
INSPIRED 2017 (I:6; K:9)	systolisch	153,4±30,2	-13,8±30,93	162,7±17,4	0,8±23,88	-14,60 (-43,86; 14,66)
	diastolisch	98,5±14,6	-7,1±18,18	99,5±13,5	-0,6±14,69	-6,50 (-23,93; 10,93)
Warchol 2018 (I:28; K:24)	systolisch	140±12	-	147±19	-	-7,00 (-15,81; 1,81)
	diastolisch	82±10	-	88±10	-	-6,00 (-11,45; -0,55)
RADIANCE TRIO 2021 (I:65; K:64)	systolisch	138,3±15,1	-11,8±14,2	139±14,3	-12,3±14,2	0,50 (-4,40; 5,40)
	diastolisch	86±10,2	-7,9±9,1	86,1±10,2	-8,4±9,7	0,50 (-2,75; 3,75)
IBERIS 2024 (I:106; K:106)	systolisch	137,9±15,2	-12,9±13,6	146,4±14,2	-2,6±13,6	-10,30 (-13,96; -6,64)
	diastolisch	85,8±11,6	-7,7±9,3	92,6±10,7	-2,5±10,4	-5,20 (-7,86; -2,54)

MW: Mittelwert

SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)

I: Intervention

K: Kontrolle

Keine Daten: SIMPLICITY HTN-2-2010, HTN-JAPAN 2015, Heradien 2022 und REQUIRE 2022

4.6.3.3.1 Systolischer Tages-Blutdruck

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum systolischen Tages-Blutdruck verwertbare Daten aus 12 Studien vor.

Aus den 12 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 809 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 605 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

Es liegen sowohl Studien vor, in denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der renalen Denervation ergibt als auch Studien, in denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der renalen Denervation ergibt. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich für den systolischen Tages-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -1,06 (95 %-KI: -6,29; 4,17); p = 0,664). Die Heterogenität ist allerdings so hoch und statistisch signifikant ($I^2 = 75,7\%$; Tau = 7,11; p < 0,0001), dass die zusammenfassende Betrachtung kaum sinnvoll erscheint.

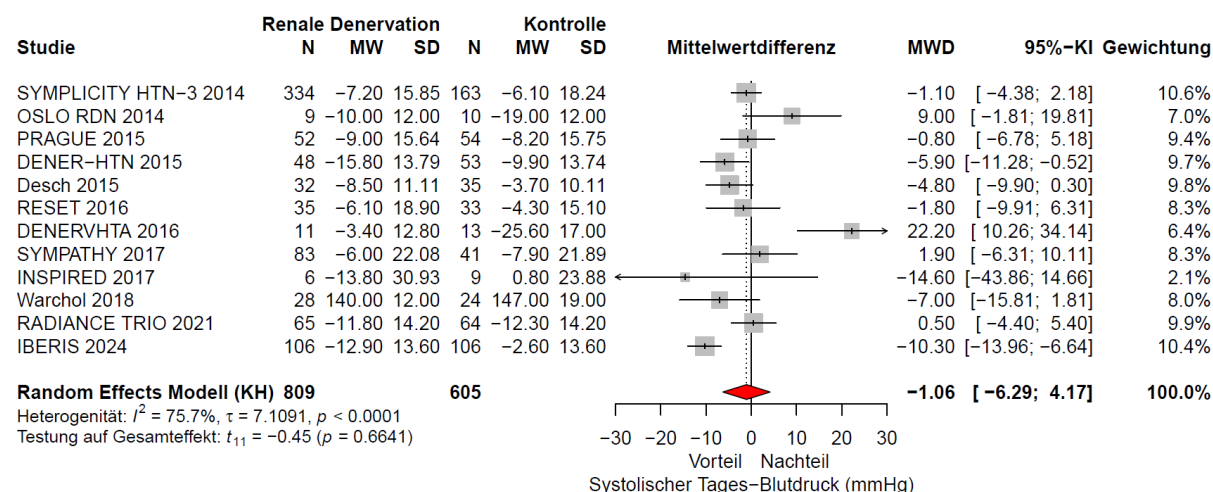


Abbildung 18: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten

Für den systolischen Tages-Blutdruck wurden dieselben Subgruppenanalysen wie für alle anderen Endpunkte durchgeführt.

In der ersten Subgruppenanalysen wurden Studien, in denen die renale Denervation als Add-on zum Vorgehen in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde (im Forrest-Plot bezeichnet als „Passiver Komparator“), und Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging (im Forrest-Plot bezeichnet als „Aktiver Komparator“), jeweils in separate Gruppen eingeteilt.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,052$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe des „passiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 9 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 737 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 528 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den systolischen Tages-Blutdruck ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der renalen Denervation zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-3,94$ (95 %-KI: $-7,26$; $-0,63$); $p = 0,025$). Die Heterogenität konnte im Vergleich zur Hauptanalyse in dieser Subgruppe reduziert werden, verbleibt aber auf hohem Niveau und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 62,6\%$; $\tau = 2,92$; $p = 0,006$).

Der in der Subgruppe des „passiven Komparators“ beobachtete statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der Kontrollintervention wurde hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bewertet. Dazu wurde ergänzend eine Metaanalyse für das Effektmaß „standardisierte Mittelwertdifferenz“ (SMD) berechnet: SMD $-0,26$ (95 %-KI: $-0,50$; $-0,03$). Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls größer als die in Abschnitt 3.6 beschriebene Schwelle von $-0,2$ ist, war die **klinische Relevanz** dieses statistisch signifikanten Vorteils als **unklar** zu bewerten.

In der Subgruppe des „aktiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 3 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 72 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 77 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den systolischen Tages-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD 9,33 (95 %-KI: -19,38; 38,05); $p = 0,297$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe im Vergleich zur Hauptanalyse nicht reduziert werden und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 83,5\%$; $\tau = 10,45$; $p = 0,002$).

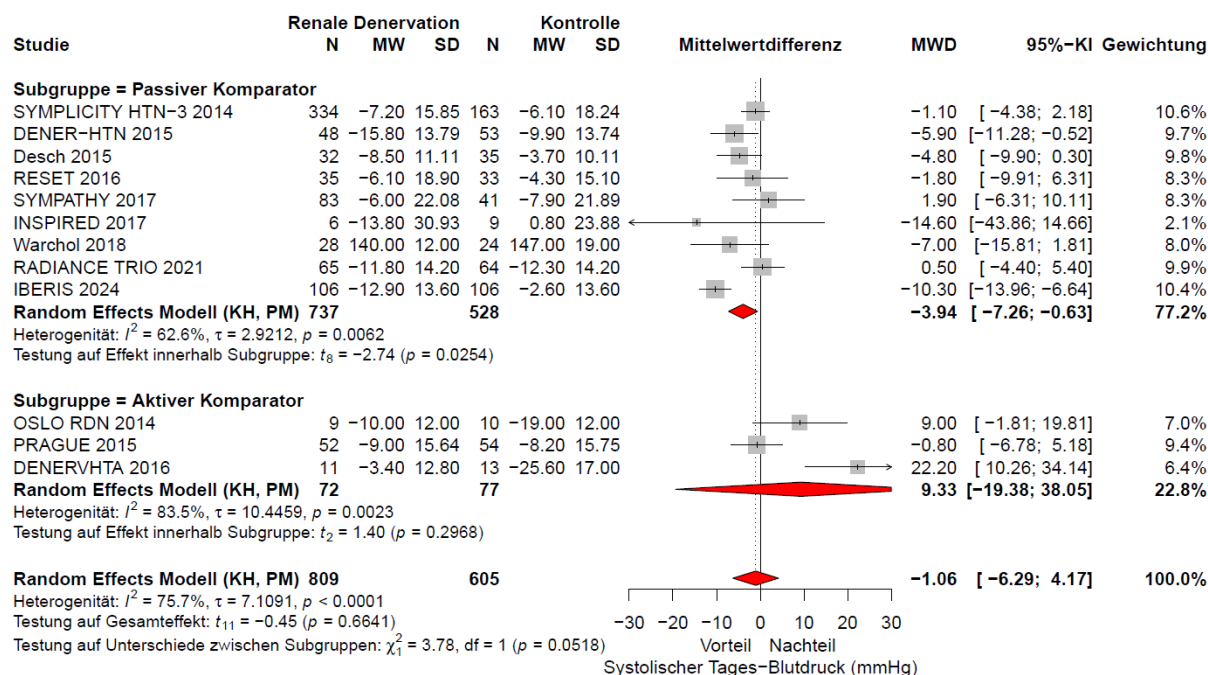


Abbildung 19: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt systolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten

In der weiterführenden Sensitivitätsanalyse wurde die Subgruppe der Studien mit einem passiven Komparator weiter unterteilt und die Subgruppen „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“, „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ und „Studien mit Medikations- eskalation nur in der Kontrollgruppe“ untersucht.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den 3 Subgruppen knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,098$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe der „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 5 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 512 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 296 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergab sich für den systolischen Tages-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -2,16 (95 %-KI: -5,35; 1,03); $p = 0,134$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe aufgelöst werden ($I^2 = 0\%$; $\tau = 0$; $p = 0,472$).

In der Subgruppe der „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 4 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 225 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 232 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung für den systolischen Tages-Blutdruck ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -5,72 (95 %-KI: -14,36; 2,91); $p = 0,125$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe reduziert werden, verbleibt aber auf hohem Niveau und ist statistisch signifikant ($I^2 = 75,6\%$; $\tau = 4,14$; $p = 0,006$).

In der Subgruppe der „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zur bereits dargestellten Analyse.

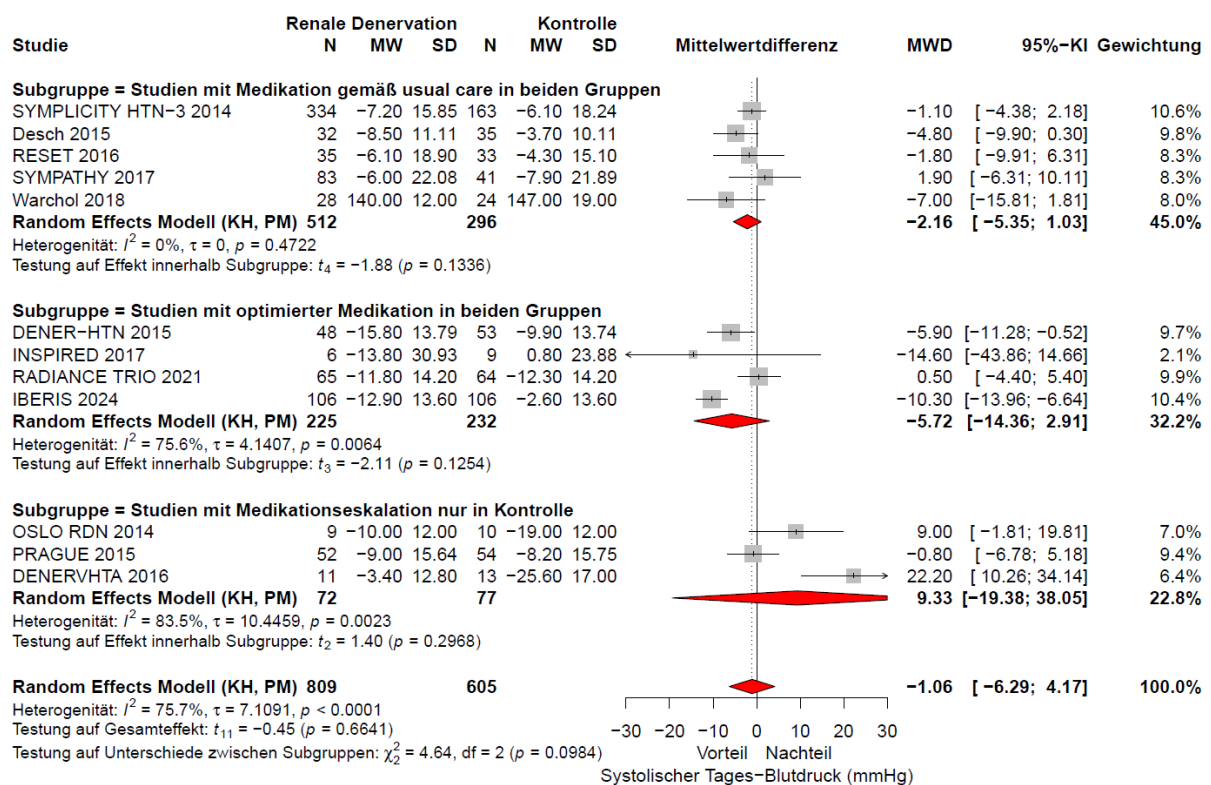


Abbildung 20: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt systolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten

Da der Endpunkt Tages-Blutdruck im Vergleich mit dem 24-h-Blutdruck von untergeordneter Relevanz ist, wird auf die Darstellung weiterführenden Subgruppenanalysen verzichtet.

Zusammenfassende Bewertung

Zum systolischen Tages-Blutdruck liegen verwertbare Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten aus 12 Studien vor. In einer Gesamtschau aller Analysen, die zu diesem Endpunkt durchgeführt wurden, ergibt sich ein recht konsistentes Bild: in den meisten Analysen zeigt der Schätzer einen kleinen numerischen Vorteil von wenigen Punkten mmHg der renalen Denervation, der mit Ausnahme einer einzigen Analyse die statistische Signifikanz nicht erreicht. Dieser statistisch signifikante Vorteil der renalen Denervation gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie ist jedoch von unklarer klinischer Relevanz.

Die Heterogenität ist in fast allen Analysen problematisch hoch. Der in diesem Gutachten erfolgreichste Weg, die Heterogenität aufzulösen, war, nur die Ergebnisse derjenigen Studien metaanalytisch zusammenzufassen, in denen das Vorgehen im Kontrollarm sehr ähnlich war. Dabei zeigte sich, dass die renale Denervation tendenziell in den Studien bessere Ergebnisse erzielt, in denen im Kontrollarm ein eher schwacher Komparator eingesetzt wird. In Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die das Maß im Interventionsarm überstieg, bestätigte sich der numerische Trend zu Gunsten der renalen Denervation nicht. Eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Art der Kontrolle konnte allerdings knapp nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt systolischer Tages-Blutdruck keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.3.3.2 Diastolischer Tages-Blutdruck

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum diastolischen Tages-Blutdruck verwertbare Daten aus 12 Studien vor.

Aus den 12 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 809 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 605 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

Dabei liegen sowohl Studien vor, in denen sich ein statistisch signifikanter Vorteil der renalen Denervation im Vergleich mit der Kontrollintervention ergibt, als auch Studien, die einen statistisch signifikanten Nachteil der renalen Denervation ausweisen. Für den diastolischen Tages-Blutdruck zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-0,33$ (95 %-KI: $-3,15$; $2,49$); $p = 0,802$). Die Heterogenität ist allerdings hoch ($I^2 = 69,8$ %; $\text{Tau} = 3,75$; $p = 0,0001$), was die Interpretierbarkeit deutlich erschwert.

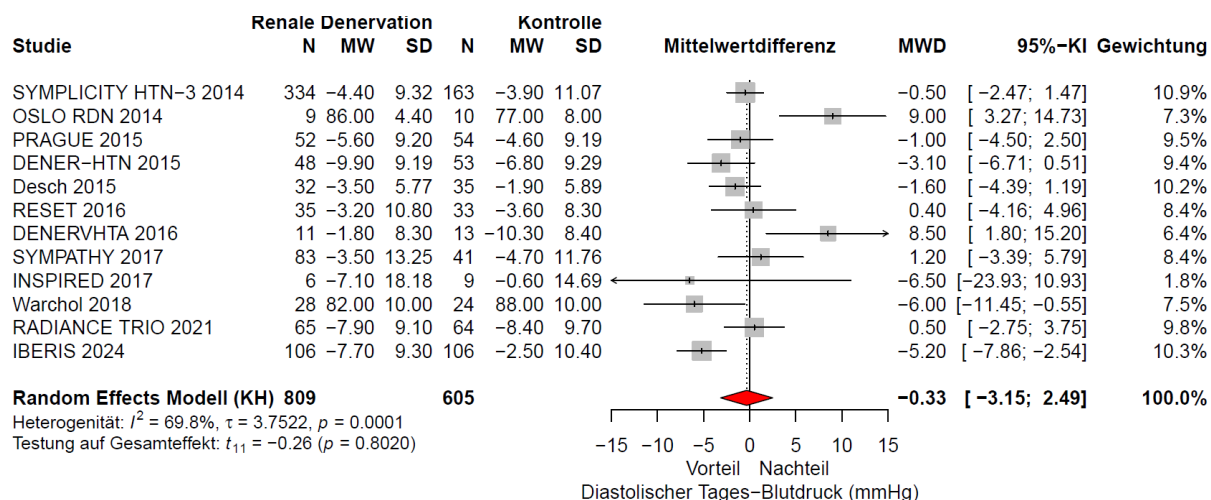


Abbildung 21: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten

Für den diastolischen Tages-Blutdruck wurden dieselben Subgruppenanalysen wie für alle anderen Endpunkte durchgeführt.

In der ersten Subgruppenanalyse wurden Studien, in denen die renale Denervation als Add-on zum Vorgehen in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde (im Forrest-Plot bezeichnet als „Passiver Komparator“), und Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging (im Forrest-Plot bezeichnet als „Aktiver Komparator“), jeweils in separate Gruppen eingeteilt.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen statistisch signifikant voneinander ($p = 0,049$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit einen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe des „passiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 9 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 737 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 528 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den diastolischen Tages-Blutdruck knapp kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-1,78$ (95 %-KI: $-3,11; 0,16$); $p = 0,067$). Die Heterogenität konnte im Vergleich zur Hauptanalyse in dieser Subgruppe reduziert werden und ist knapp nicht statistisch signifikant ($I^2 = 48,3\%$; $\text{Tau} = 1,62$; $p = 0,051$).

In der Subgruppe des „aktiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 3 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 72 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 77 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den diastolischen Tages-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $5,04$ (95 %-KI: $-9,40$;

19,48); $p = 0,272$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe im Vergleich zur Hauptanalyse nicht reduziert werden und ist weiterhin statistisch signifikant ($I^2 = 83\%$; $\tau = 5,13$; $p = 0,003$).

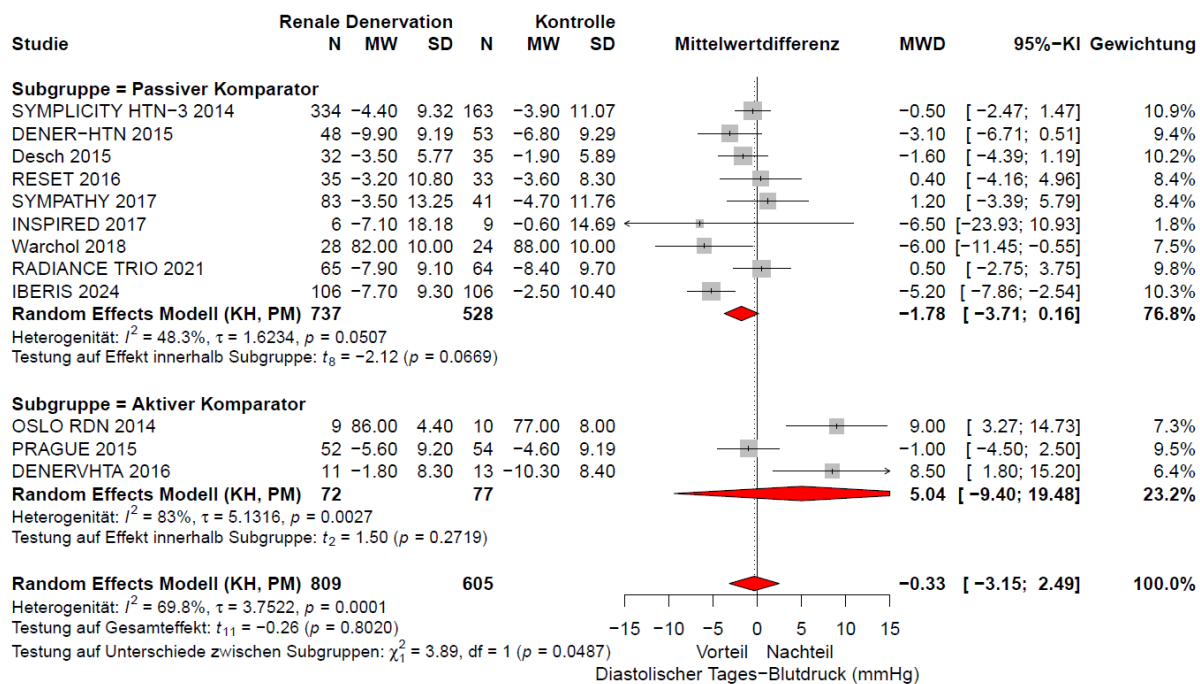


Abbildung 22: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt diastolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten

In der weiterführenden Sensitivitätsanalyse wurde die Subgruppe der Studien mit einem passiven Komparator weiter unterteilt und die Subgruppen „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“, „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ und „Studien mit Medikations- eskalation nur in der Kontrollgruppe“ untersucht.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den 3 Subgruppen knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,089$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe der „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 5 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 512 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 296 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergab sich für den diastolischen Tages-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-0,99$ (95 %-KI: $-3,58$; $1,61$); $p = 0,351$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe aufgelöst werden und war statistisch nicht signifikant ($I^2 = 18\%$; $\tau = 1,13$; $p = 0,300$).

In der Subgruppe der „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 4 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 225 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 232 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung für den diastolischen Tages-Blutdruck ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -2,82 (95 %-KI: -7,30; 1,66); $p=0,139$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe reduziert werden und ist nicht statistisch signifikant ($I^2 = 58,7\%$; $\tau = 1,87$; $p = 0,064$).

In der Subgruppe der „Studien mit Medikationseskalation nur in der Kontrollgruppe“ ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zur bereits dargestellten Analyse.

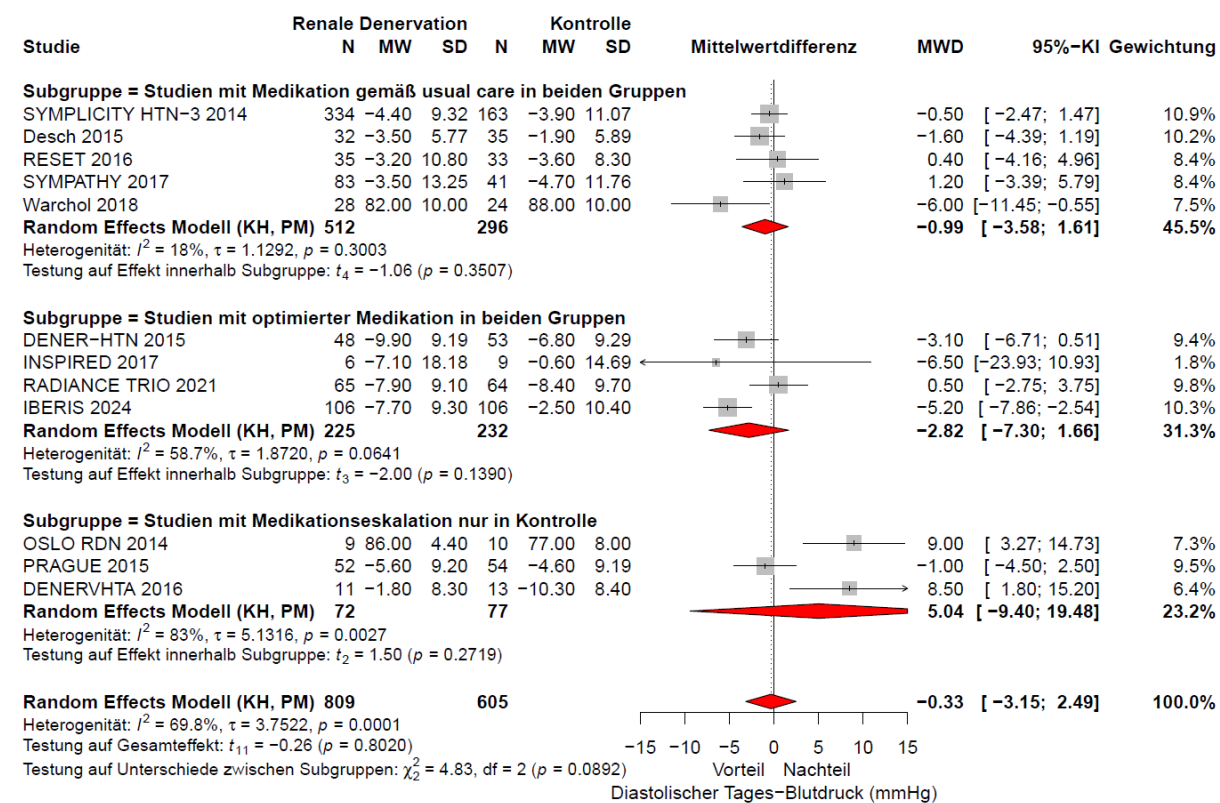


Abbildung 23: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt diastolischer Tages-Blutdruck nach 6 Monaten

Da der Endpunkt Tages-Blutdruck im Vergleich mit dem 24-h-Blutdruck von untergeordneter Relevanz ist, wird auf die Darstellung weiterführenden Subgruppenanalysen verzichtet.

Zusammenfassende Bewertung

Zum diastolischen Tages-Blutdruck liegen verwertbare Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten aus 12 Studien vor. In einer Gesamtschau aller Analysen, die zu diesem Endpunkt durchgeführt wurden, ergibt sich ein recht konsistentes Bild: in den meisten Analysen zeigt der

Schätzer einen kleinen numerischen Vorteil von wenigen Punkten mmHg der renalen Denervation, der allerdings in keiner Analyse die statistische Signifikanz erreicht. Dabei ist die Heterogenität in vielen Analysen problematisch hoch, in einigen erreicht sie allerdings auch ein akzeptables Niveau. Der in diesem Gutachten erfolgreichste Weg, die Heterogenität aufzulösen, war, nur die Ergebnisse derjenigen Studien metaanalytisch zusammenzufassen, in denen das Vorgehen im Kontrollarm sehr ähnlich war. Dabei zeigte sich, dass die renale Denervation tendenziell in den Studien bessere Ergebnisse erzielt, in denen im Kontrollarm ein eher schwacher Komparator eingesetzt wird. In Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die das Maß im Interventionsarm überstieg, bestätigte sich der numerische Trend zu Gunsten der renalen Denervation nicht.

Zusammenfassend ergaben sich für den Endpunkt diastolischer Tages-Blutdruck keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.3.4 Nacht-Blutdruck

Tabelle 11: Ergebnisse zum Endpunkt Blutdruck gemessen in der Nacht nach 6 Monaten

Studie		Intervention		Kontrolle		Gruppenvergleich Mittelwertsdifferenz (95 %-KI)
		Blutdruck MW±SD (mmHg)	Blutdruck Verände- rung MW±SD (mmHg)	Blutdruck MW±SD (mmHg)	Blutdruck Verände- rung MW±SD (mmHg)	
SYMPPLICITY HTN-3 2014 (I:334; K:163)	systolisch	144,8±17,9	-5,6±18,26	146,7±21,1	-2,4±18,73	-3,20 (-6,65; 0,25)
	diastolisch	78,8±12,2	-3,3±11,24	82±14,8	-1,5±11,18	
OSLO RDN 2014 (I:9; K:10)	systolisch	132±11,5	-	123±13	-	9,00 (-2,02; 20,02)
	diastolisch	76±4,8	-	67±5,8	-	
PRAQUE 2015 (I:52; K:54)	systolisch	133±14	-8,1±16,74	133±19	-7,6±16,87	-0,50 (-6,90; 5,90)
	diastolisch	74±10	-6±9,93	74±11	-4,4±9,94	
DENER-HTN 2015 (I:48; K:53)	systolisch	126,7±18,5	-13,9±14,49	128,6±17,9	-7,6±14,30	-6,30 (-11,92; -0,68)
	diastolisch	73,1±13,3	-8,5±8,13	74,5±11,5	-5,3±8,17	
Desch 2015 (I:32; K:35)	systolisch	-	-1,9±14,29	-	-3,8±12,98	1,90 (-4,66; 8,46)
	diastolisch	-	-0,3±7,65	-	-2,4±7,24	
RESET 2016 (I:29; K:29)	systolisch	-	-1,4±18,2	-	-1,1±14,4	-0,30 (-8,08; 7,48)
	diastolisch	-	-0,6±10,1	-	-0,7±8,8	
DENERVHTA 2016 (I: 11; K:13)	systolisch	134,1±22,2	-7,1±18,2	123,2±14,7	-23,4±15,6	16,30 (2,60; 30,00)
	diastolisch	71±71,5	-3,9±9,6	64±9,2	-11,1±9,7	
SYMPATHY 2017 (I:83; K:41)	systolisch	141,9±21,5	-3,8±22,78	139,4±23,3	-7,9±23,2	4,10 (-4,53; 12,73)
	diastolisch	80,2±13,3	-2,6±13,94	80,6±13,9	-3,3±14,70	
INSPIRED 2017 (I:6; K:9)	systolisch	118,1±17,5	-31,5±28,56	148,5±19,3	1,4±18,14	-32,90 (-58,64; -7,16)
	diastolisch	70,5±8,6	-21,1±17,25	87,1±11,5	0,9±13,09	
Warchol 2018 (I:28; K:24)	systolisch	131±20	-	138±22	-	-7,00 (-18,50; 4,50)
	diastolisch	74±13	-	81±11	-	
RADIANCE TRIO 2021 (I:65; K:64)	systolisch	124,4±18,3	-10,3±17,2	124,8±15,6	-11,6±18,3	1,30 (-4,83; 7,43)
	diastolisch	73,9±12	-7,9±10	73,9±11,5	-7,4±11,1	
IBERIS 2024 (I:106; K:106)	systolisch	127,1±14,9	-13,1±13,9	135,1±15,6	-3,7±16,7	-9,40 (-13,54; -5,26)
	diastolisch	78,1±12,3	-7,3±10,2	84,8±11,3	-3±12,6	

MW: Mittelwert

SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)

I: Intervention

K: Kontrolle

Keine Daten: SIMPLICITY HTN-2-2010, HTN-JAPAN 2015, Heradien 2022 und REQUIRE 2022

4.6.3.4.1 Systolischer Nacht-Blutdruck

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum systolischen Nacht-Blutdruck verwertbare Daten aus 12 Studien vor.

Aus den 12 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 812 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 608 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

Es liegen sowohl Studien vor, in denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der renalen Denervation ergibt als auch Studien, in denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der renalen Denervation ergibt. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich für den systolischen Nacht-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -1,14 (95 %-KI: -6,72; 4,44); $p = 0,661$). Die Heterogenität ist allerdings hoch und statistisch signifikant ($I^2 = 69,4\%$; $\tau = 7,55$; $p = 0,0002$), was die Interpretierbarkeit deutlich erschwert.

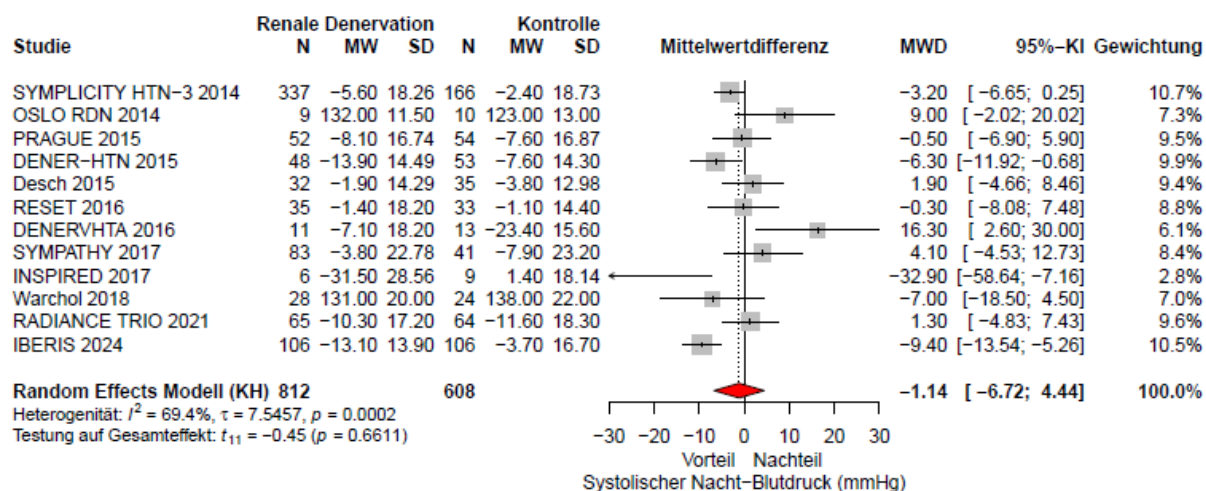


Abbildung 24: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten

Für den systolischen Nacht-Blutdruck wurden dieselben Subgruppenanalysen wie für alle anderen Endpunkte durchgeführt.

In der ersten Subgruppenanalysen wurden Studien, in denen die renale Denervation als Add-on zum Vorgehen in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde (im Forrest-Plot bezeichnet als „Passiver Komparator“), und Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging (im Forrest-Plot bezeichnet als „Aktiver Komparator“), jeweils in separate Gruppen eingeteilt.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,062$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe des „passiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 9 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 740 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 531 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den systolischen Nacht-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -3,32 (95 %-KI: -8,71; 2,06); $p = 0,193$). Die Heterogenität konnte im Vergleich zur Hauptanalyse in dieser Subgruppe

reduziert werden, verbleibt aber auf hohem Niveau und ist weiterhin statistisch ($I^2 = 64,7\%$; Tau = 5,76; $p = 0,004$).

In der Subgruppe des „aktiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 3 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 72 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 77 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den systolischen Nacht-Blutdruck unter Praxisbedingungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD 6,76 (95 %-KI: -14,22; 27,74); $p = 0,300$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe im Vergleich zur Hauptanalyse etwas reduziert werden und ist statistisch nicht signifikant ($I^2 = 65,4\%$; Tau = 6,66; $p = 0,055$).

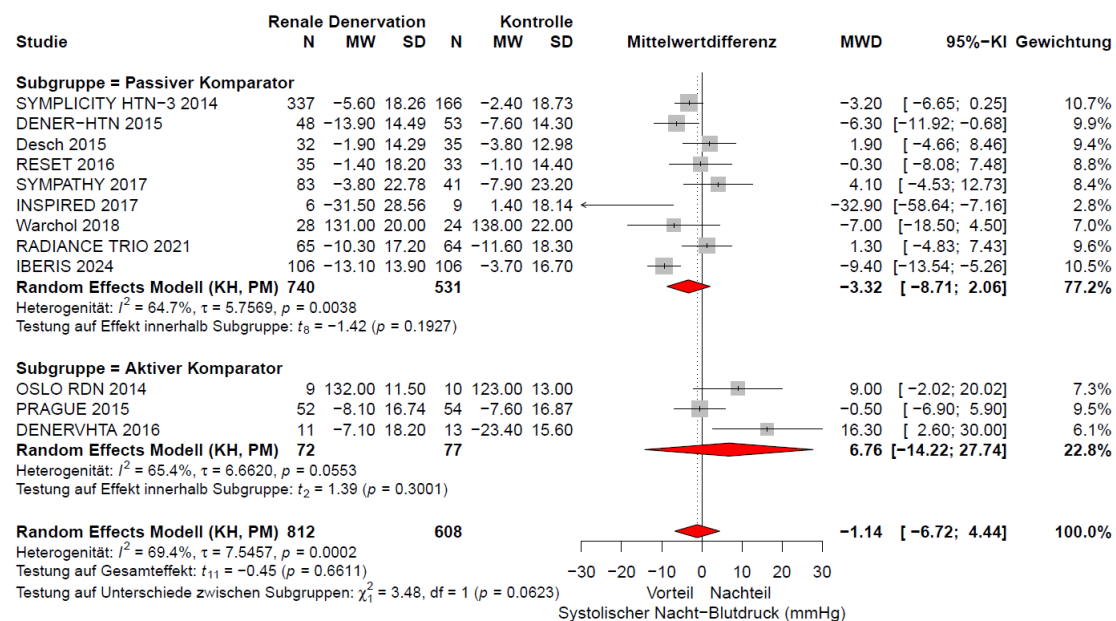


Abbildung 25: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt systolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten

In der weiterführenden Sensitivitätsanalyse wurde die Subgruppe der Studien mit einem passiven Komparator weiter unterteilt und die Subgruppen „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“, „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ und „Studien mit Medikations- eskalation nur in der Kontrollgruppe“ untersucht.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den 3 Subgruppen nicht statistisch signifikant ($p = 0,126$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe der „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 5 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 515

Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 299 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergab sich für den systolischen Nacht-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -1,33 (95 %-KI: -5,52; 2,86); $p = 0,429$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe auf ein niedriges Niveau reduziert werden und ist nicht statistisch signifikant ($I^2 = 12,1\%$; Tau = 1,16; $p = 0,337$).

In der Subgruppe der „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 4 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 225 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 232 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung für den systolischen Nacht-Blutdruck ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -8,24 (95 %-KI: -26,68; 10,19); $p = 0,250$). Die Heterogenität in dieser Subgruppe lag sogar höher als in der Ursprungsanalyse und ist statistisch signifikant ($I^2 = 75,3\%$; Tau = 10,34; $p = 0,007$).

In der Subgruppe der „Studien mit Medikationseskalation nur in der Kontrollgruppe“ ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zur bereits dargestellten Analyse.

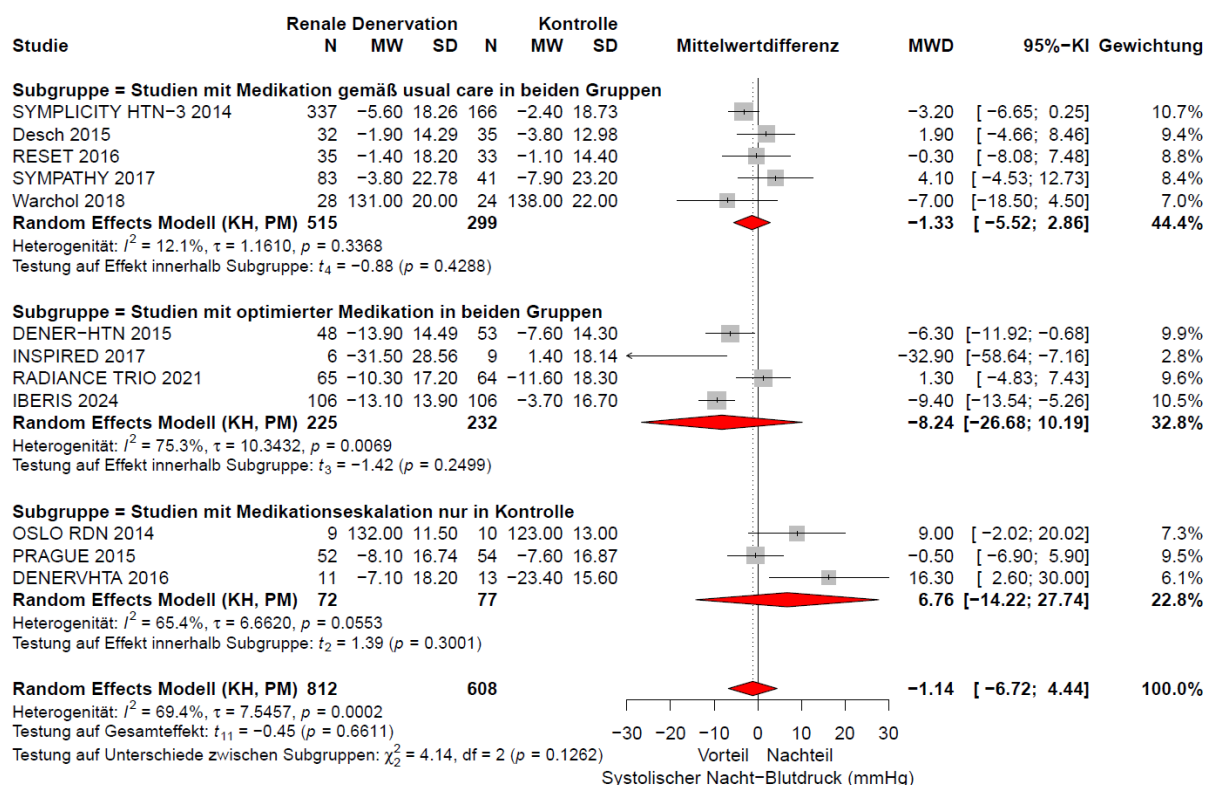


Abbildung 26: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt systolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten

Da der Endpunkt Nacht-Blutdruck im Vergleich mit dem 24-h-Blutdruck von untergeordneter Relevanz ist, wird auf die Darstellung weiterführender Subgruppenanalysen verzichtet.

Zusammenfassende Bewertung

Zum systolischen Blutdruck liegen verwertbare Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten aus 12 Studien vor. In einer Gesamtschau aller Analysen, die zu diesem Endpunkt durchgeführt wurden, ergibt sich ein recht konsistentes Bild: in den meisten Analysen zeigt der Schätzer einen kleinen numerischen Vorteil von wenigen Punkten mmHg der renalen Denervation, der allerdings in keiner Analyse die statistische Signifikanz erreicht. Dabei ist die Heterogenität in fast allen Analysen problematisch hoch. Der in diesem Gutachten erfolgreichste Weg, die Heterogenität aufzulösen, war, nur die Ergebnisse derjenigen Studien metaanalytisch zusammenzufassen, in denen das Vorgehen im Kontrollarm sehr ähnlich war. Dabei zeigte sich, dass die renale Denervation tendenziell in den Studien bessere Ergebnisse erzielt, in denen im Kontrollarm ein eher schwacher Komparator eingesetzt wird. In Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die das Maß im Interventionsarm überstieg, bestätigte sich der numerische Trend zu Gunsten der renalen Denervation nicht.

Zusammenfassend ergeben sich für den Endpunkt systolischer Nacht-Blutdruck keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.3.4.2 Diastolischer Nacht-Blutdruck

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum diastolischen Nacht-Blutdruck verwertbare Daten aus 12 Studien vor.

Aus den 12 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 812 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 608 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

Es liegen sowohl Studien vor, in denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der renalen Denervation ergibt als auch Studien, in denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der renalen Denervation ergibt. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich für den diastolischen Nacht-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -0,76 (95 %-KI: -4,51; 2,99); $p = 0,664$). Die Heterogenität ist allerdings hoch und statistisch signifikant ($I^2 = 73,4\%$; Tau = 5,26; $p < 0,0001$), was die Interpretierbarkeit deutlich erschwert.

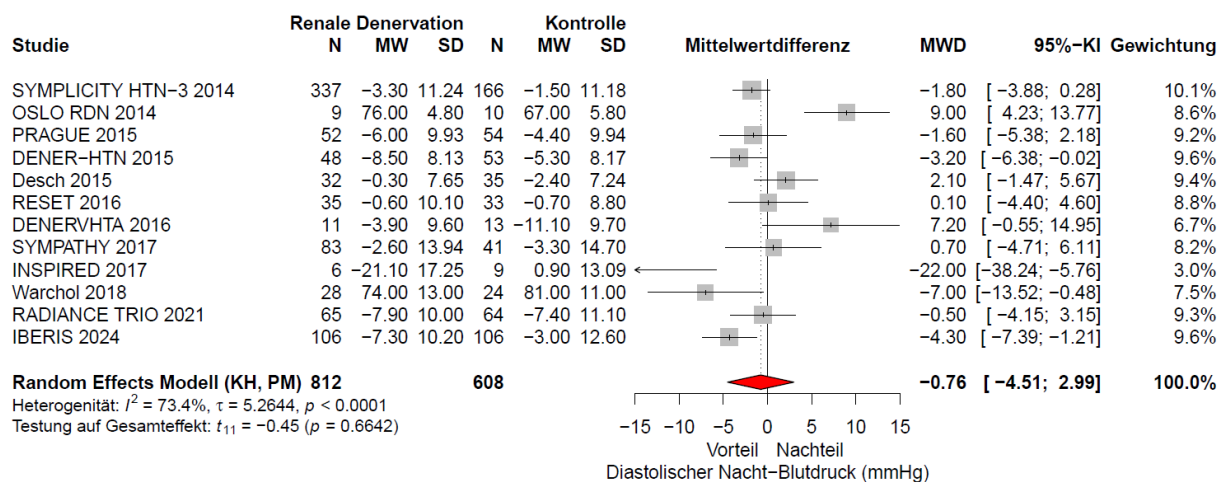


Abbildung 27: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten

Für den diastolischen Nacht-Blutdruck wurden dieselben Subgruppenanalysen wie für alle anderen Endpunkte durchgeführt.

In der ersten Subgruppenanalysen wurden Studien, in denen die renale Denervation als Add-on zum Vorgehen in der Kontrollgruppe eingesetzt wurde (im Forrest-Plot bezeichnet als „Passiver Komparator“), und Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die über das Maß im Interventionsarm hinausging (im Forrest-Plot bezeichnet als „Aktiver Komparator“), jeweils in separate Gruppen eingeteilt.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den beiden Subgruppen knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,071$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe des „passiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 9 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 740 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 531 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den diastolischen Nacht-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-2,17$ (95 %-KI: $-5,56$; $1,21$); $p = 0,177$). Die Heterogenität konnte im Vergleich zur Hauptanalyse in dieser Subgruppe etwas reduziert werden, verbleibt aber auf hohem Niveau. ($I^2 = 56,1\%$; $\text{Tau} = 3,68$; $p = 0,020$).

In der Subgruppe des „aktiven Komparators“ konnten die Ergebnisse von 3 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 72 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 77 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergibt sich für den diastolischen Nacht-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $4,52$ (95 %-KI: $-10,11$; $19,15$); $p = 0,315$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe im Vergleich zur Hauptanalyse nicht reduziert werden ($I^2 = 84,5\%$; $\text{Tau} = 5,19$; $p = 0,002$).

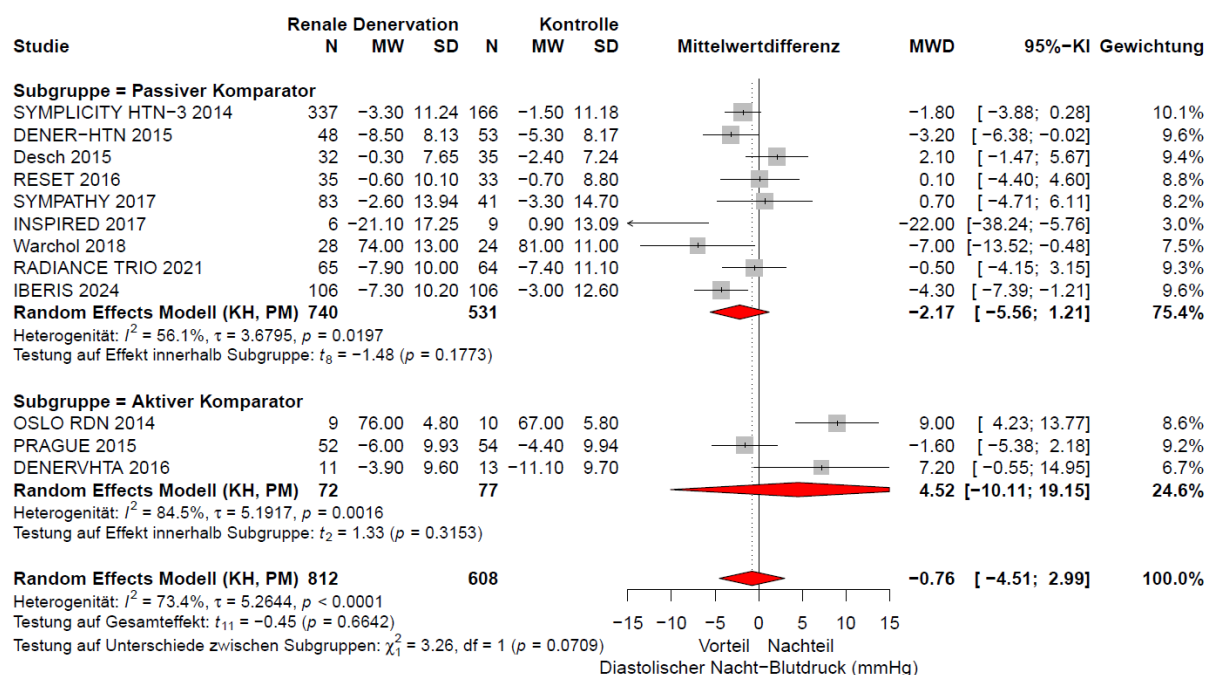


Abbildung 28: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (aktiv vs. passiv) zum Endpunkt diastolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten

In der weiterführenden Sensitivitätsanalyse wurde die Subgruppe der Studien mit einem passiven Komparator weiter unterteilt und die Subgruppen „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“, „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ und „Studien mit Medikations- eskalation nur in der Kontrollgruppe“ untersucht.

Die Behandlungsergebnisse zum Vergleich der renalen Denervation mit der Kontrollintervention unterschieden sich dabei in den 3 Subgruppen nicht statistisch signifikant ($p = 0,158$). Bei dieser Einteilung der Studien stellt die Art der Kontrollintervention somit keinen statistisch signifikanten Effektmodifikator dar.

In der Subgruppe der „Studien mit Medikation gemäß usual care in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 5 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 515 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 299 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung ergab sich für den diastolischen Nacht-Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD $-0,78$ (95 %-KI: $-4,50$; $2,94$); $p = 0,592$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe wesentlich reduziert werden und ist nicht statistisch signifikant ($I^2 = 45,3\%$; $\tau = 2,11$; $p = 0,121$).

In der Subgruppe der „Studien mit optimierter Medikation in beiden Gruppen“ konnten die Ergebnisse von 4 Studien berücksichtigt werden. Aus diesen Studien fließen die Ergebnisse von 225 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 232 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung für den diastolischen Nacht-Blutdruck ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (MWD -5,09 (95 %-KI: -17,13; 6,95); $p = 0,271$). Die Heterogenität konnte in dieser Subgruppe reduziert werden und ist knapp nicht statistisch signifikant ($I^2 = 61,2\%$; $\tau = 6,80$; $p = 0,052$).

In der Subgruppe der „Studien mit Medikationseskalation nur in der Kontrollgruppe“ ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zur bereits dargestellten Analyse.

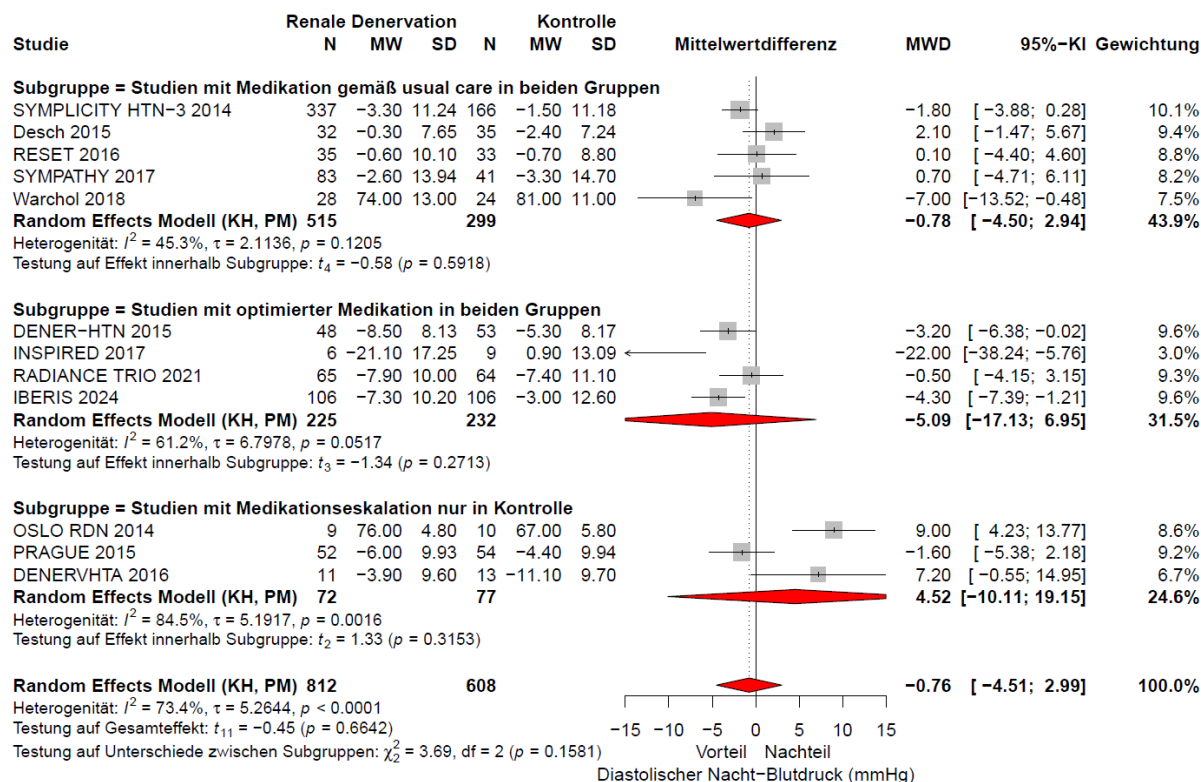


Abbildung 29: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (Medikation) zum Endpunkt diastolischer Nacht-Blutdruck nach 6 Monaten

Da der Endpunkt Nacht-Blutdruck im Vergleich mit dem 24-h-Blutdruck von untergeordneter Relevanz ist, wird auf die Darstellung weiterführender Subgruppenanalysen verzichtet.

Zusammenfassende Bewertung

Zum diastolischen Nacht-Blutdruck liegen verwertbare Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten aus 12 Studien vor. In einer Gesamtschau aller Analysen, die zu diesem Endpunkt durchgeführt wurden, ergibt sich ein recht konsistentes Bild: in den meisten Analysen zeigt der Schätzer einen kleinen numerischen Vorteil von wenigen Punkten mmHg der renalen Denervation, der allerdings in keiner Analyse die statistische Signifikanz erreicht. Dabei ist die Heterogenität in fast allen Analysen problematisch hoch. Der in diesem Gutachten erfolgreichste Weg, die Heterogenität aufzulösen, war, nur die Ergebnisse derjenigen Studien metaanalytisch zusammenzufassen, in denen das Vorgehen im Kontrollarm sehr ähnlich war. Dabei zeigte sich, dass die renale Denervation tendenziell

in den Studien bessere Ergebnisse erzielt, in denen im Kontrollarm ein eher schwacher Komparator eingesetzt wird. In Studien, in denen im Kontrollarm eine medikamentöse Eskalation durchgeführt wurde, die das Maß im Interventionsarm überstieg, bestätigte sich der numerische Trend zu Gunsten der renalen Denervation nicht. Eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Art der Kontrolle konnte allerdings knapp nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt diastolischer Nacht-Blutdruck keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.3.5 Blutdruck zu Hause

Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Blutdruck gemessen zuhause nach 6 Monaten

Studie		Intervention		Kontrolle		Gruppenvergleich Mittelwertsdifferenz (95 %-KI) (mmHg)
		Blutdruck MW±SD (mmHg)	Blutdruck Verände- rung MW±SD (mmHg)	Blutdruck MW±SD (mmHg)	Blutdruck Verände- rung MW±SD (mmHg)	
SYMPPLICITY HTN-3 2014 (I:343; K:166)	systolisch	161,1±19,2	-7,37±16,88	162,8±21,1	-6,05±17,52	-1,32 (-4,53; 1,89)
	diastolisch	86±16,6	-2,9±9,1	90±16,4	-2,8±8,2	
DENER-HTN 2015 (I:47; K:53)	systolisch	139,4±20,3	-15,4±17,49	141,4±21,8	-11,8±17,46	-3,60 (-10,46; 3,26)
	diastolisch	85,1±14,4	-8,7±11,72	86,5±13,1	-6,7±11,70	
HTN-JAPAN 2015 (I:22; K:19)	systolisch	-	-8±14,4	-	-2,4±13,5	-5,60 (-14,15; 2,95)
	diastolisch	-	-3,4±8,1	-	1,4±7,8	
RADIANCE TRIO 2021 (I:59; K:61)	systolisch	140,4±19,4	-11,5±15,9	144,1±17,5	-8,9±13	-2,60 (-7,81; 2,61)
	diastolisch	89,7±13,7	-6,9±10,4	91±11,8	-5±8,5	

MW: Mittelwert
SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)
I: Intervention
K: Kontrolle
Restliche Studien keine Daten

4.6.3.5.1 Systolischer Blutdruck zu Hause

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum systolischen Blutdruck zu Hause verwertbare Daten aus 4 Studien vor.

Aus den 4 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 471 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 299 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein. Für den systolischen Blutdruck zu Hause zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -2,23 (95 %-KI: -6,18; 1,72); p = 0,167). Die Heterogenität zwischen den Studien ist zu vernachlässigen und nicht statistisch signifikant ($I^2 = 0\%$; Tau = 0; p = 0,7822).

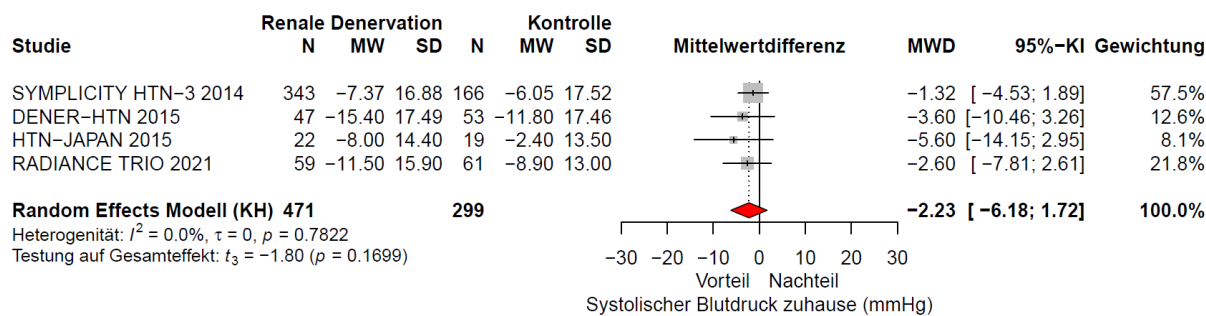


Abbildung 30: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer Blutdruck gemessen zuhause nach 6 Monaten

Auf die Darstellung weiterführender Sensitivitätsanalysen wird an dieser Stelle auf Grund der Konsistenz der Ergebnisse sowie des kleinen Studienpools verzichtet.

Zusammenfassende Bewertung

Zum systolischen Blutdruck zu Hause liegen zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten Daten aus 4 Studien vor. Somit liefert ein Großteil der in diesem Gutachten berücksichtigten Studien für diesen Endpunkt keine verwertbaren Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Studien sind konsistent und zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Insgesamt ergeben sich bzgl. des systolischen Blutdrucks zu Hause keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.3.5.2 Diastolischer Blutdruck zu Hause

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum diastolischen Blutdruck zu Hause verwertbare Daten aus 4 Studien vor.

Aus den 4 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 471 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 299 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein. Für den diastolischen Blutdruck zu Hause zeigt sich in der metaanalytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD -1,22 (95 %-KI: -4,01; 1,56); $p = 0,256$). Die Heterogenität zwischen den Studien ist gering und nicht statistisch signifikant ($I^2 = 25\%$; $\tau = 0,846$; $p = 0,262$).

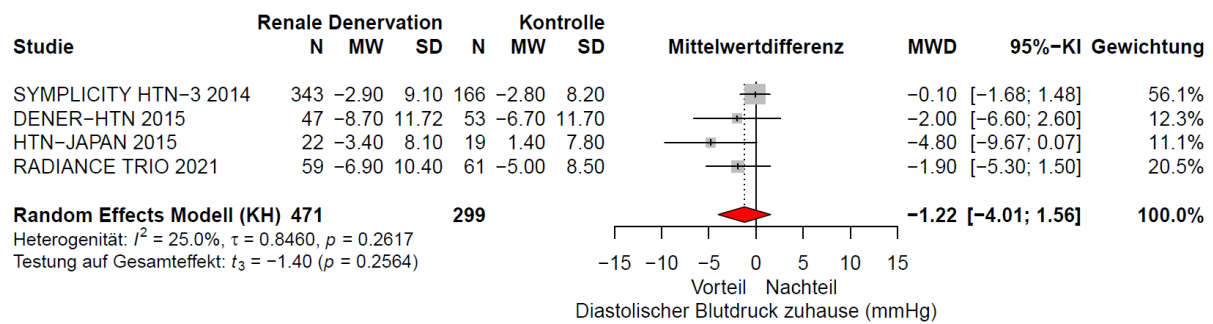


Abbildung 31: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer Blutdruck gemessen zuhause nach 6 Monaten

Auf die Darstellung weiterführender Sensitivitätsanalysen wird an dieser Stelle auf Grund der Konsistenz der Ergebnisse sowie des kleinen Studienpools verzichtet.

Zusammenfassende Bewertung

Zum diastolischen Blutdruck zu Hause liegen zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten Daten aus 4 Studien vor. Somit liefert ein Großteil der in diesem Gutachten berücksichtigten Studien für diesen Endpunkt keine verwertbaren Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Studien sind konsistent und zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Insgesamt ergeben sich bzgl. des diastolischen Blutdrucks zu Hause keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.4 Unerwünschte Ereignisse

Bei den Ergebnissen zu den unerwünschten Ereignissen lassen sich verschiedene Ereignisse voneinander abgrenzen. Zunächst ist die Gesamtrate aller schwerer unerwünschter Ereignisse und der Vergleich hiervon zwischen den Behandlungsarmen relevant. Weiterhin ist die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen relevant, die spezifisch auf den Einsatz der renalen Denervation zurückzuführen sind.

Generell ist die Mortalität immer ein relevanter Endpunkt. Von besonderem Interesse sind für dieses Gutachten zudem Ergebnisse zu den Ereignissen Herzinfarkt und Schlaganfall, da es einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutdruck und dem Auftreten dieser Ereignisse gibt. Da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht systematisch, sondern anscheinend zum überwiegenden Teil nur bei Eintritt berichtet wurden, werden sie an dieser Stelle unter den „unerwünschten Ereignissen“ subsummiert.

Tabelle 13: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis 6 Monaten

Studien	SUEs		MI		Schlaganfall		Tod	
	I	K	I	K	I	K	I	K
SIMPLICITY HTN-2 2010 ^a	-	-	0	0	0	0	-	-
SIMPLICITY HTN-3 2014	14	10	6	3	4	2	2	1
OSLO RDN 2014	-	-	1	0	-	-	0	0
PRAGUE 2015	-	-	1	0	1	0	0	0
DENER-HTN 2015	9 ^b	5	1	1	1	0	-	-
DESCH 2015	0	0	-	-	-	-	0	0
HTN-Japan 2015 ^d	-	-	-	-	-	-	-	-
RESET 2016	-	-	-	-	0	1	-	-
DENERVHTA 2016	-	-	-	-	-	-	-	-
SYMPATHY 2017	- ^c	- ^c	-	-	-	-	-	-
INSPIRED 2017	-	-	-	-	-	-	-	-
Warchol 2018 ^d	-	-	-	-	-	-	-	-
RADIANCE TRIO 2021	-	-	1	1	0	1	1	0
Heradien 2022	-	-	-	-	-	-	-	-
REQUIRE 2022	-	-	-	-	-	-	-	-
IBERIS 2024	-	-	0	0	0	0	0	0

a: für einen zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkt werden lediglich solche Ereignisse berichtet, die nicht auf die Nicht-Adhärenz bzgl. der Medikation zurückzuführen waren; SUEs werden nur dann berichtet, wenn sie im Krankenhaus behandelt wurden
b: 10 Events bei 9 Patientinnen und Patienten
c: es werden lediglich von Patientinnen und Patienten selbst-berichtete Ereignisse gelistet, eine weiterführende Verifizierung wurde nicht durchgeführt
d: nur 30 Tage/1 Monat FU berichtet

SUE: schwere unerwünschte Ereignisse
MI: Myokardinfarkt
I: Intervention
K: Kontrolle

4.6.4.1 Schwere unerwünschte Ereignisse

Es ist davon auszugehen, dass schwere unerwünschte Ereignisse in allen Studien erfasst wurden. Die Berichtsqualität ist in vielen Publikationen allerdings schlecht. In diesem Gutachten wurde die Entscheidung getroffen, nur solche Ereignisse zu berücksichtigen, die explizit als schwere unerwünschte Ereignisse benannt wurden. Es wurde darauf verzichtet, eine eigene Bewertung bestimmter Ereignisse (bspw. „starke Schmerzen“) vorzunehmen.

Insgesamt liegen daher belastbare Ergebnisse aus lediglich drei Studien vor. Aus diesen drei Studien fließen die Ergebnisse von 432 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 259 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Relatives Risiko 1,04 (95 %-KI: 0,57; 1,88); p = 0,908). Die Heterogenität zwischen den Studien ist gering und nicht statistisch signifikant ($I^2 = 31,0\%$; Tau = 0,56; p = 0,235).

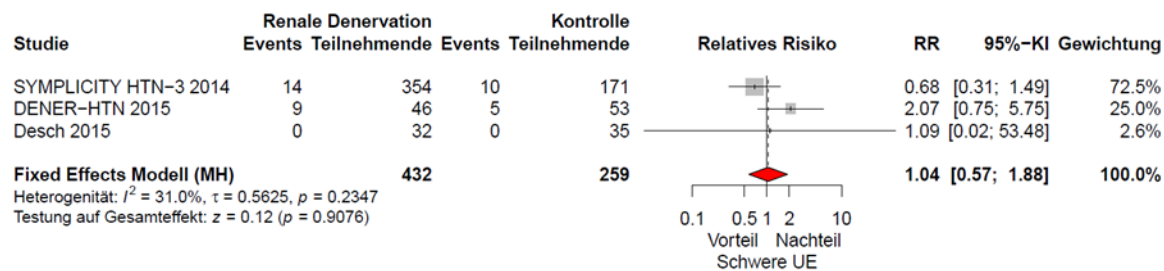


Abbildung 32: Metaanalyse zum Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach 6 Monaten

Zusammenfassende Bewertung

Zu den schweren unerwünschten Ereignissen liegen zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten Daten aus 3 Studien vor.

Die Ergebnisse der Studien zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der renalen Denervation und der Kontrollintervention. Es kann als Problem gesehen werden, dass zu einem Großteil der Studien keine belastbaren Daten vorliegen und sich der Effekt bei einer Berücksichtigung aller Daten verschieben könnte. Dieses Problem scheint im vorliegenden Fall aber zumindest nicht dramatisch zu sein, da sich zum einen aus den vorliegenden Daten kein Signal in die eine oder andere Richtung ableiten lässt und zum anderen zumindest vermutet werden kann, dass auffällige Ereignisraten in den Studien, die hier nicht berücksichtigt werden konnten, wahrscheinlich explizit benannt worden wären.

Insgesamt ergeben sich bzgl. der SUE-Rate keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.4.2 Schlaganfall

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum Endpunkt Schlaganfall Daten aus 7 Studien vor.

Aus den 7 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 711 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 539 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Relatives Risiko 1,00 (95 %-KI: 0,37; 2,68); $p = 0,996$). Zwischen den Studien gibt es keine statistische Heterogenität ($I^2 = 0\%$; $\tau = 0,0$; $p = 0,911$).

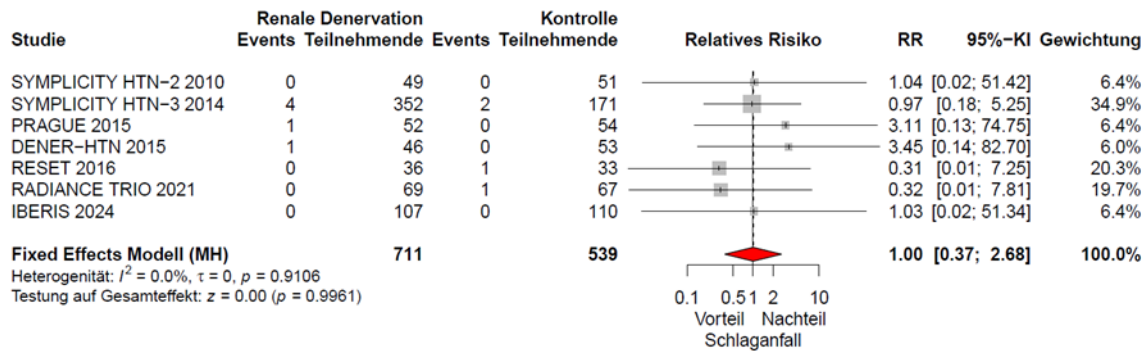


Abbildung 33: Metaanalyse zum Endpunkt Auftreten eines Schlaganfalls nach 6 Monaten

Zusammenfassende Bewertung

Ergebnisse zum Auftreten von Schlaganfällen liegen zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten aus 7 Studien vor.

Die Ergebnisse der Studien sind konsistent und zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es gibt kein Signal in die eine oder andere Richtung.

Insgesamt ergeben sich bzgl. des Auftretens von Schlaganfällen keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.4.3 Myokardinfarkt

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum Endpunkt Myokardinfarkt Daten aus 7 Studien vor.

Aus den 7 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 684 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 516 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Relatives Risiko 1,27 (95 %-KI: 0,51; 3,18); $p = 0,606$). Zwischen den Studien gibt es keine statistische Heterogenität ($I^2 = 0\%$; $\tau = 0,0$; $p = 0,990$).

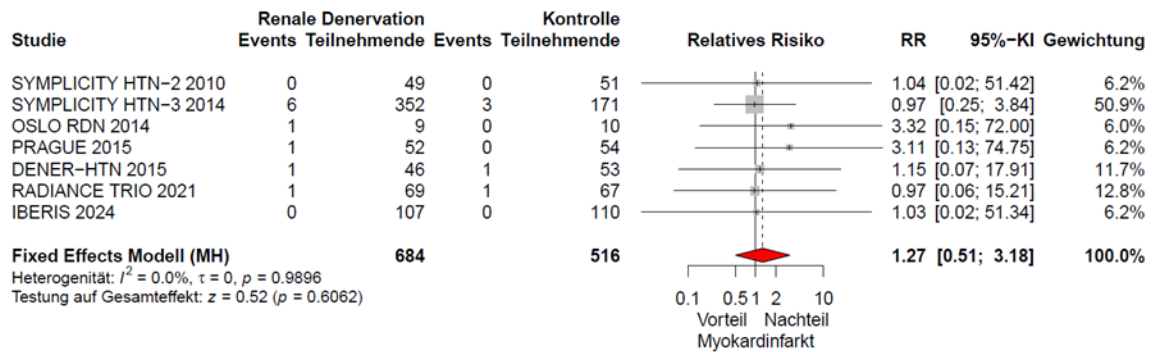


Abbildung 34: Metaanalyse zum Endpunkt Auftreten eines Myokardinfarkts nach 6 Monaten

Zusammenfassende Bewertung

Ergebnisse zum Auftreten von Myokardinfarkten liegen zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten aus 7 Studien vor.

Die Ergebnisse der Studien sind konsistent und zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es gibt kein Signal in die eine oder andere Richtung.

Insgesamt ergeben sich bzgl. des Auftretens von Myokardinfarkten keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.4.4 Gesamtmortalität

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten liegen zum Endpunkt Gesamtmortalität Daten aus 6 Studien vor.

Aus den 6 Studien, die relevante Ergebnisse für diesen Endpunkt liefern, fließen die Ergebnisse von 621 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und von 447 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Metaanalyse ein.

In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Relatives Risiko 1,28 (95 %-KI: 0,34; 4,86); $p = 0,718$). Zwischen den Studien gibt es keine statistische Heterogenität ($I^2 = 0\%$; $\tau = 0,0$; $p = 0,997$).

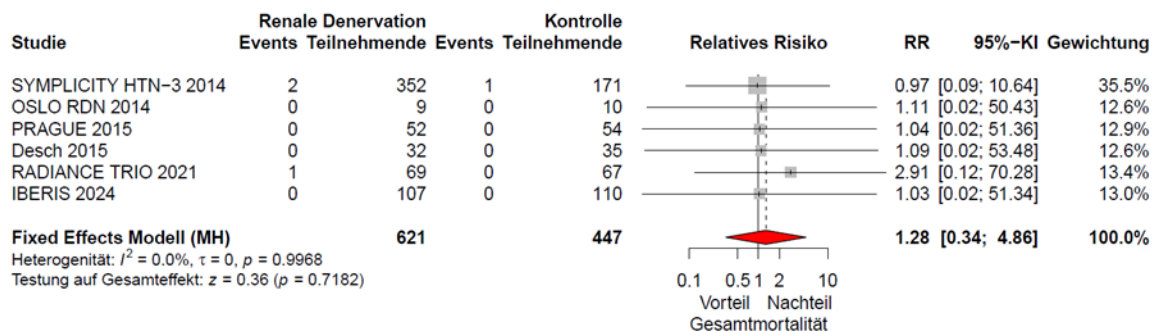


Abbildung 35: Metaanalyse zum Endpunkt Gesamtmortalität nach 6 Monaten

Zusammenfassende Bewertung

Ergebnisse zur Gesamtmortalität liegen zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten aus 6 Studien vor.

Die Ergebnisse der Studien sind konsistent und zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt kein Signal in die eine oder andere Richtung.

Insgesamt ergeben sich bzgl. der Gesamtmortalität keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

4.6.5 Endpunktübergreifende Bewertung der Ergebnisse

Studienübergreifend konnte für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer leitliniengerechten medikamentösen antihypertensiven Therapie festgestellt werden. Dabei lagen keine verwertbaren Daten für Endpunkte der Kategorien Morbidität oder Lebensqualität vor. Hinsichtlich spezifischer schwerer unerwünschter Ereignisse wie Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt sowie der Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse lassen sich aus den Studien keinerlei Signale ableiten, dass diese im Vergleich mit einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie unter der renalen Denervation seltener oder häufiger auftreten. Bei der Durchführung der renalen Denervation scheint das Komplikationsrisiko gering.

Über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg lassen sich somit keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie.

Darüber hinaus wurden in diesem Gutachten die Effekte der renalen Denervation auf den Blutdruck als Surrogatendpunkt untersucht. Dabei wurden diverse unterschiedliche Messmethoden bzw. Messungen in verschiedenen Settings berücksichtigt, wobei die Erhebung des 24-h-Blutdrucks als die relevanteste Erhebung angesehen wurde. Über alle Messmethoden hinweg konnte zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten relativ konsistent ein numerischer Trend zu Gunsten der renalen Denervation beobachtet werden, der allerdings oft nur wenige Punkte mmHg betrug und nur in wenigen Analysen statistische Signifikanz erreichte. Diese statistisch signifikanten Vorteile sind jedoch bis

auf eine Ausnahme von unklarer klinischer Relevanz. Der einzige statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil ist allerdings wenig robust, da er sich in anderen Analysen nicht ausreichend bestätigen ließ und zudem stark zu Gunsten der renalen Denervation verzerrt sein dürfte.

Für die Studien Prague 2015 (12 Monate) und Oslo (3 und 7 Jahre) liegen zudem relevante Ergebnisse zu späteren Nachbeobachtungszeitpunkten vor. Aus diesen wenigen Ergebnissen lässt sich allerdings kein Signal ableiten, dass sich die Behandlungseffekte der renalen Denervation im Vergleich zu einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie im Laufe der Zeit verändern.

Deshalb konnte insgesamt für keine Messmethode ein Vor- oder Nachteil der renalen Denervation abgeleitet werden. In der Gesamtschau über alle Messmethoden hinweg konnten entsprechend hinsichtlich des Blutdrucks keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich zu einer leitliniengerechten medikamentösen antihypertensiven Therapie festgestellt werden. **Auf eine Surrogatvalidierung der Blutdrucksenkung wurde daher verzichtet.**

In der Gesamtschau aller Ergebnisse zeigen sich somit keine Hinweise auf einen Nutzen (oder Schaden) der renalen Denervation im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Therapie in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie.

5 Diskussion

Im vorliegenden Gutachten sollte eine Surrogatvalidierung durchgeführt werden, falls sich relevante Vor- oder Nachteile der renalen Denervation hinsichtlich des Blutdrucks gezeigt hätten. Da dies nicht der Fall war, wurde auf eine solche Surrogatvalidierung verzichtet. Orientierend kann allerdings die Arbeit von Lassere et al. (2012) [53] betrachtet werden. Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, inwiefern eine systolische und diastolische Blutdrucksenkung als mögliches Surrogat für Schlaganfallprävention genutzt werden kann und einen Surrogate Threshold Effect (STE) zu bestimmen. Das STE-Konzept schätzt auf Basis vorliegender Studiendaten den minimalen Effekt auf einen Surrogatendpunkt (hier Senkung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks), der erforderlich ist, damit von einem Nutzen beim interessierenden patientenrelevanten Endpunkt (hier Schlaganfallreduktion) ausgegangen werden kann. Dabei muss die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls jenseits des STE liegen, damit davon ausgegangen werden kann, dass sich die Vorteile, die für den Surrogatendpunkt festgestellt werden, in einen Vorteil für den patientenrelevanten Endpunkt übersetzen. In der Arbeit von Lassere et al. (2012) [53] basiert die Bestimmung des STE auf den Ergebnissen von 18 Studien, in denen antihypertensive Medikamente verschiedener Wirkstoffklassen evaluiert wurden. Der STE für den systolischen Blutdruck liegt dabei bei 7,1 mmHg und der STE für den diastolischen Blutdruck bei 2,4 mmHg. Das bedeutet, dass davon ausgegangen werden kann, dass sich eine Senkung des systolischen Blutdrucks auch in eine Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit übersetzt, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls über 7,1 mmHg liegt. Die in diesem Gutachten festgestellten Effekte erreichen diese Schwelle deutlich nicht. Dies stützt die Aussage dieses Gutachtens, dass sich aus den in diesem Gutachten berichteten Ergebnissen zur Blutdrucksenkung keine Vor- oder Nachteile der renalen Denervation im Vergleich zu einer leitliniengerechten medikamentösen antihypertensiven Therapie ableiten lassen. Zu beachten ist, dass mit einer Übertragung der Ergebnisse der Arbeit von Lassere et al. (2012) [53] auf die in diesem Gutachten relevante Fragestellung methodische Schwierigkeiten, die an dieser Stelle nicht weiter erörtert werden, verbunden sind, sodass die Ergebnisse lediglich orientierend genutzt werden können.

Die Schlussfolgerungen in diesem Gutachten stehen im Wesentlichen im Einklang mit denen des Cochrane-Reviews von Pisano et al. (2021) [54]. Dort wird geschlussfolgert, dass es die Erkenntnislage nicht zulässt, die renale Denervation zu empfehlen, um das kardiovaskuläre Outcome zu verbessern. Allerdings lege die Evidenz nahe, dass die renale Denervation zu einer Reduktion des Blutdrucks führt [54]. Eine Tendenz zu einer stärkeren Blutdrucksenkung durch die renale Denervation im Vergleich mit einer alleinigen leitliniengerechten Medikation wurde auch in diesem Gutachten beobachtet. Aus den im Gutachten dargestellten Gründen (insbesondere fehlende statistische Signifikanz oder unklare klinische Relevanz) konnten daraus allerdings keine Hinweise auf einen Vorteil der renalen Denervation im Hinblick auf die Blutdrucksenkung abgeleitet werden. Damit waren auch die dahingehenden Überlegungen obsolet, wie sich ein möglicher Vorteil hinsichtlich einer stärkeren Blutdrucksenkung in einen Vorteil hinsichtlich später auftretender kardiovaskulärer Ereignisse übersetzen ließe. Im Vergleich zu diesem Gutachten wurden im Cochrane-Review 4 Studien berücksichtigt, die die Einschlusskriterien für das vorliegende Gutachten nicht erfüllten. Andererseits konnten im vorliegenden Gutachten 4 Studien berücksichtigt werden, die zum Zeitpunkt der Literaturrecherche des Cochrane-Reviews noch nicht publiziert waren.

Andere Autoren kommen zu anderen Aussagen hinsichtlich des Stellenwertes der renalen Denervation. Diese Autoren unterteilen die vorliegende Evidenz in Studien der ersten Generation und Studien der zweiten Generation. Metaanalysen der Studien der ersten Generation hätten keine überzeugende Blutdrucksenkung gezeigt, was aber an Designmängeln dieser Studien gelegen hätte [8]. In einem ESC-

Konsensuspapier werden an der SYMPLICITY HTN-3 Studie – dem wichtigsten Vertreter der Studien der sogenannten ersten Generation – z. B. häufige Medikationswechsel oder unzureichendes Training und Erfahrung der Interventionalisten und entsprechend eine unzureichend durchgeführte Ablation bemängelt [9]. Diese Mängel werden auch von Striepe et al benannt, die zudem die Patientenauswahl und den Einsatz von Denervationsgeräten der ersten Generation (also Ein-Elektroden-Geräte) für die schlechten Ergebnisse der Studien der ersten Generation aufführen [8]. Diese Mängel wurden dann in den Studien der sogenannten zweiten Generation adressiert. Zu den Studien der zweiten Generation gehören Spyral HTN-Off Med, Spyral HTN Off Med Pivotal, Spyral HTN-On Med, Radiance HTN Solo und Radiance-HTN Trio sowie REQUIRE [8,9]. Die Studien Spyral HTN-Off Med, Spyral HTN Off Med Pivotal, Spyral HTN-On Med, Radiance HTN Solo konnten in diesem Gutachten allerdings nicht berücksichtigt werden, da die antihypertensive Medikation zu Studienbeginn in einer Auswaschphase ausgeschlichen wurde und Patientinnen und Patienten standardmäßig nicht mit antihypertensiven Medikamenten behandelt werden sollten (Spyral HTN-Off Med, Spyral HTN Off Med Pivotal, Radiance HTN Solo) bzw. zu Baseline weniger als 80 % der Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten behandelt wurden (Spyral HTN-On Med) [55-57]. Damit erfüllen die Studien nicht die für dieses Gutachten definierten Einschlusskriterien. Diese Studien können keine validen Antworten auf die Frage liefern, ob die renale Denervation bei Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Hypertonie – definiert in Anlehnung an den Algorithmus in der NVL – bessere Behandlungsergebnisse erzielt als eine leitliniengerechte antihypertensive Medikation. Entsprechend fällt auch das Fazit bei Striepe et al aus, dass die renale Denervation als Behandlungsoption bei Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie betrachtet werden sollte und nicht mehr nur bei therapieresistenten Hypertonikern ihren Einsatz finden sollte [8]. Auch im ESC-Konsensuspapier scheint es so, dass das Einsatzgebiet der renalen Denervation erweitert werden soll. Die renale Denervation wird hier nicht nur als Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Hypertonie gesehen, sondern auch für Patientinnen und Patienten, die nach Aufklärung eine starke Präferenz für eine Behandlung mit der renalen Denervation statt anderer Behandlungsalternativen artikulieren [9]. Der Fokus liegt hier also nicht mehr uneingeschränkt auf Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Hypertonie, die bereits mit mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten behandelt werden, sondern die Indikation der Intervention wird auf die Behandlung der nicht therapieresistenten Hypertonie ausgeweitet. Wie dargestellt, liegt den Schlussfolgerungen der Autoren des ESC-Konsensuspapiers und Striepe et al. auf der einen Seite und diesem Gutachten auf der anderen Seite ein strukturell unterschiedlicher Studienpool zu Grunde. Interessanterweise lässt sich in den beiden Studien der zweiten Generation, in denen im Kontrollarm eine derartige medikamentöse antihypertensive Therapie durchgeführt wurde, dass sie auch in diesem Gutachten berücksichtigt werden konnten, und die auch in den beiden genannten Arbeiten aufgeführt werden (RADIANCE TRIO, REQUIRE) kein Vorteil der renalen Denervation im Hinblick auf die Blutdrucksenkung erkennen. Aus der Studie REQUIRE liegen lediglich 3-Monats-Daten (Nachbeobachtungszeitpunkt für den primären Endpunkt) vor, obwohl auch verwertbare Ergebnisse zu einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten erhoben werden sollten [45]. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Studie IBERIS, die ebenfalls als eine Studie der zweiten Generation kategorisiert werden kann und in der sich ein Vorteil der renalen Denervation im Hinblick auf die Blutdrucksenkung ergab.

Die Ausführungen des ESC-Konsensuspapiers und Striepe erklären möglicherweise auch ein anderes Ergebnis dieses Gutachtens. So war es auffällig, dass lediglich 1 laufende Studie identifiziert werden konnte, die die Einschlusskriterien für dieses Gutachten wahrscheinlich erfüllen wird. Viele Studien wurden hingegen vorzeitig abgebrochen – wobei es gerade für SYMPLICITY HTN-4 bedauerlich ist, dass keine Ergebnisse der bereits rekrutierten Patientinnen und Patienten veröffentlicht wurden – bzw. es scheint sehr unwahrscheinlich, dass noch Ergebnisse veröffentlicht werden. Dies deutet darauf hin,

dass derzeit kein weiterer Forschungsbedarf gesehen wird, um den Einsatz der renalen Denervation bei therapieresistenten Patientinnen und Patienten im Vergleich mit einer leitliniengerechten antihypertensiven Therapie zu evaluieren.

Zur Durchführung der renalen Denervation können unterschiedliche Katheter zum Einsatz kommen. Je nach Katheter wird die Ablation dabei durch Radiofrequenz, Ultraschall oder Alkohol durchgeführt. Für dieses Gutachten konnte keine Studie identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprach und in der die renale Denervation mit Alkohol durchgeführt wurde. Ultraschall wurde in lediglich 2 Studien eingesetzt, wobei aus der Studie REQUIRE lediglich 3-Monats-Daten vorliegen, sodass für einen Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Monaten lediglich die Ergebnisse der Studie RADIANCE Trio berücksichtigt werden konnten. Im weit überwiegenden Teil der in diesem Gutachten berücksichtigten Studien wurde Radiofrequenz für die renale Denervation genutzt. Dabei kamen sowohl Katheter mit einer Elektrode als auch neuere Modelle, sogenannte Multielektrodenkatheter, zum Einsatz. In diesem Gutachten zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Behandlungseffektes der renalen Denervation im Vergleich mit einer leitliniengerechten antihypertensiven Medikation in Abhängigkeit von der Art der Ablation (Radiofrequenz oder Ultraschall) oder der Generation der Radiofrequenzkatheter.

6 Fazit

Im vorliegenden Gutachten konnten für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine relevanten Ergebnisse identifiziert werden.

Aus den Ergebnissen zur Endpunktkategorie der (schweren) unerwünschten Ereignisse, zu denen auch die Mortalität gezählt werden kann, ergeben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem therapieresistenten Bluthochdruck im Vergleich mit einer alleinigen leitliniengerechten antihypertensiven Medikation.

Ergänzend wurden in diesem Gutachten die Ergebnisse hinsichtlich einer Veränderung des Blutdrucks gesichtet. Eine Blutdrucksenkung kann als Surrogat für die Reduktion nachgelagerter kardiovaskulärer Ereignisse interpretiert werden. Daher sollte in diesem Gutachten für den Fall, dass sich Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Hinblick auf die Blutdrucksenkung zeigten, eine Surrogatvalidierung für diesen Endpunkt durchgeführt werden. Allerdings konnten keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer alleinigen leitliniengerechten antihypertensiven Medikation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck abgeleitet werden. Daher wurde auf eine sich anschließende Surrogatvalidierung verzichtet.

Somit konnten in diesem Gutachten weder für einen patientenrelevanten Endpunkt noch für den Endpunkt Blutdruck Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil der renalen Denervation im Vergleich mit einer alleinigen leitliniengerechten antihypertensiven Medikation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck abgeleitet werden.

Somit ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen der renalen Denervation im Vergleich mit einer alleinigen leitliniengerechten antihypertensiven Medikation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Reitzle, L., Maier, B., Hoebel, J., Pawlowska-Phelan, D., Ludwig, M., et al. Arterial Hypertension: The Incidence of Diagnosed Hypertension, 24-Hour Blood Pressure Measurement and Pharmacotherapy. An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int*, 2025; 122: 681–686
- [2] Bundesärztekammer, Bundesvereinigung, K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie. 2023. AWMF-Register-Nr. nvl-009, Version 1.0, Langfassung.
- [3] Neuhauser, H., Kuhnert, R., Born, S. 12-Month prevalence of hypertension in Germany. *J Health Monit*, 2017; 2 (1): 51–57
- [4] n.n. Faktenblatt Bluthochdruck in Deutschland. 2026. Berlin: WIdO; Gesundheitsatlas Deutschland; Letzter Aufruf: 03.02.2026. https://www.gesundheitsatlas-deutschland.de/erkrankung/arterielle_hypertonie?activeValueType=praevalence&activeLayerType=state
- [5] McEvoy, J.W., McCarthy, C.P., Bruno, R.M., Brouwers, S., Canavan, M.D., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*, 2024; 45 (38): 3912–4018
- [6] Jones, D.W., Ferdinand, K.C., Taler, S.J., Johnson, H.M., Shimbo, D., et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2025; 152 (11): e114–e218
- [7] Blondin, D., Vonend, O., Potthoff, S.A. Renale Denervation. *Interventionelle Radiologie Scan*, 2013; 01 (01): 59–85
- [8] Striepe, K., Schiffer, M., Schmieder, R. Renale Denervation. *Internist (Berl)*, 2022; 63 (3): 330–340
- [9] Barbato, E., Azizi, M., Schmieder, R.E., Lauder, L., Böhm, M., et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2023; 44 (15): 1313–1330
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2025. Köln: IQWiG; Version 8.0; Letzter Aufruf: 03.02.2026. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf
- [11] Esler, M.D., Krum, H., Sobotka, P.A., Schlaich, M.P., Schmieder, R.E., et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376 (9756): 1903–1909
- [12] Ukena, C., Mahfoud, F., Kindermann, I., Barth, C., Lenski, M., et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58 (11): 1176–1182

- [13] Esler, M.D., Krum, H., Schlaich, M., Schmieder, R.E., Böhm, M., et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*, 2012; 126 (25): 2976–2982
- [14] Esler, M.D., Böhm, M., Sievert, H., Rump, C.L., Schmieder, R.E., et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*, 2014; 35 (26): 1752–1759
- [15] Kandzari, D.E., Bhatt, D.L., Sobotka, P.A., O'Neill, W.W., Esler, M., et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol*, 2012; 35 (9): 528–535
- [16] Bakris, G.L., Townsend, R.R., Liu, M., Cohen, S.A., D'Agostino, R., et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64 (11): 1071–1078
- [17] Bhatt, D.L., Kandzari, D.E., O'Neill, W.W., D'Agostino, R., Flack, J.M., et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014; 370 (15): 1393–1401
- [18] Bakris, G.L., Townsend, R.R., Flack, J.M., Brar, S., Cohen, S.A., et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65 (13): 1314–1321
- [19] Flack, J.M., Bhatt, D.L., Kandzari, D.E., Brown, D., Brar, S., et al. An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and Non-African Americans in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Soc Hypertens*, 2015; 9 (10): 769–779
- [20] Kandzari, D.E., Bhatt, D.L., Brar, S., Devireddy, C.M., Esler, M., et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*, 2015; 36 (4): 219–227
- [21] Kario, K., Bhatt, D.L., Brar, S., Cohen, S.A., Fahy, M., et al. Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure: Insights From SYMPLICITY HTN-3 and SYMPLICITY HTN-Japan. *Hypertension*, 2015; 66 (6): 1130–1137
- [22] Fadl Elmula, F.E., Hoffmann, P., Larstorp, A.C., Fossum, E., Brekke, M., et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*, 2014; 63 (5): 991–999
- [23] Bergo, K.K., Larstorp, A.C., Hoffmann, P., Hjørnholm, U., Cataliotti, A., et al. Renal sympathetic denervation lowers systemic vascular resistance in true treatment-resistant hypertension. *Blood Press*, 2021; 30 (1): 31–40
- [24] Tousek, P., Widimsky, J., Rosa, J., Curila, K., Branny, M., et al. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomized study—PRAGUE-15. *Cor et Vasa*, 2014; 56: e235–e239
- [25] Rosa, J., Zelinka, T., Petrák, O., Štrauch, B., Šomlóová, Z., et al. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Hum Hypertens*, 2014; 28 (11): 684–688

- [26] Rosa, J., Widimský, P., Toušek, P., Petrák, O., Čurila, K., et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*, 2015; 65 (2): 407–413
- [27] Rosa, J., Widimský, P., Waldauf, P., Lambert, L., Zelinka, T., et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*, 2016; 67 (2): 397–403
- [28] Rosa, J., Widimský, P., Waldauf, P., Zelinka, T., Petrák, O., et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *J Hypertens*, 2017; 35 (5): 1093–1099
- [29] Azizi, M., Sapoval, M., Gosse, P., Monge, M., Bobrie, G., et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2015; 385 (9981): 1957–1965
- [30] Desch, S., Okon, T., Heinemann, D., Kulle, K., Röhnert, K., et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension*, 2015; 65 (6): 1202–1208
- [31] Fengler, K., Heinemann, D., Okon, T., Röhnert, K., Stiermaier, T., et al. Renal denervation improves exercise blood pressure: insights from a randomized, sham-controlled trial. *Clin Res Cardiol*, 2016; 105 (7): 592–600
- [32] Kario, K., Ogawa, H., Okumura, K., Okura, T., Saito, S., et al. SYMPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients. *Circ J*, 2015; 79 (6): 1222–1229
- [33] Mathiassen, O.N., Vase, H., Bech, J.N., Christensen, K.L., Buus, N.H., et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*, 2016; 34 (8): 1639–1647
- [34] Peters, C.D., Mathiassen, O.N., Vase, H., Bech Nørgaard, J., Christensen, K.L., et al. The effect of renal denervation on arterial stiffness, central blood pressure and heart rate variability in treatment resistant essential hypertension: a substudy of a randomized sham-controlled double-blinded trial (the ReSET trial). *Blood Press*, 2017; 26 (6): 366–380
- [35] Engholm, M., Bertelsen, J.B., Mathiassen, O.N., Bøtker, H.E., Vase, H., et al. Effects of renal denervation on coronary flow reserve and forearm dilation capacity in patients with treatment-resistant hypertension. A randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial. *Int J Cardiol*, 2018; 250: 29–34
- [36] Oliveras, A., Armario, P., Clarà, A., Sans-Atxer, L., Vázquez, S., et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study - a randomized controlled trial. *J Hypertens*, 2016; 34 (9): 1863–1871
- [37] de la Sierra, A., Pareja, J., Armario, P., Barrera, Á., Yun, S., et al. Renal Denervation vs. Spironolactone in Resistant Hypertension: Effects on Circadian Patterns and Blood Pressure Variability. *Am J Hypertens*, 2017; 30 (1): 37–41

- [38] Oliveras, A., Armario, P., Sans, L., Clarà, A., Vázquez, S., et al. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018; 20 (1): 69–75
- [39] Vink, E.E., de Beus, E., de Jager, R.L., Voskuil, M., Spiering, W., et al. The effect of renal denervation added to standard pharmacologic treatment versus standard pharmacologic treatment alone in patients with resistant hypertension: rationale and design of the SYMPATHY trial. *Am Heart J*, 2014; 167 (3): 308–314
- [40] de Jager, R.L., de Beus, E., Beeftink, M.M., Sanders, M.F., Vonken, E.J., et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension*, 2017; 69 (4): 678–684
- [41] de Beus, E., de Jager, R.L., Beeftink, M.M., Sanders, M.F., Spiering, W., et al. Salt intake and blood pressure response to percutaneous renal denervation in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017; 19 (11): 1125–1133
- [42] Jin, Y., Jacobs, L., Baelen, M., Thijs, L., Renkin, J., et al. Rationale and design of the Investigator-Steered Project on Intravascular Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension (INSPIRED) trial. *Blood Press*, 2014; 23 (3): 138–146
- [43] Jacobs, L., Persu, A., Huang, Q.F., Lengelé, J.P., Thijs, L., et al. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press*, 2017; 26 (6): 321–331
- [44] Warchol-Celinska, E., Prejbisz, A., Kadziela, J., Florczak, E., Januszewicz, M., et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. *Hypertension*, 2018; 72 (2): 381–390
- [45] Mauri, L., Kario, K., Basile, J., Daemen, J., Davies, J., et al. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: The RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs. *Am Heart J*, 2018; 195: 115–129
- [46] Azizi, M., Sanghvi, K., Saxena, M., Gosse, P., Reilly, J.P., et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*, 2021; 397 (10293): 2476–2486
- [47] Azizi, M., Mahfoud, F., Weber, M.A., Sharp, A.S.P., Schmieder, R.E., et al. Effects of Renal Denervation vs Sham in Resistant Hypertension After Medication Escalation: Prespecified Analysis at 6 Months of the RADIANCE-HTN TRIO Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2022; 7 (12): 1244–1252
- [48] Bloch, M.J., Kirtane, A.J., Azizi, M., Mahfoud, F., Basile, J., et al. 36-month durability of ultrasound renal denervation for hypertension resistant to combination therapy in RADIANCE-HTN TRIO. *Hypertens Res*, 2024; 47 (12): 3467–3472
- [49] Kario, K., Yokoi, Y., Okamura, K., Fujihara, M., Ogoyama, Y., et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res*, 2022; 45 (2): 221–231

- [50] Kario, K., Kai, H., Nanto, S., Yokoi, H. Anti-hypertensive medication adherence in the REQUIRE trial: post-hoc exploratory evaluation. *Hypertens Res*, 2023; 46 (8): 2044–2047
- [51] Heradien, M., Mahfoud, F., Greyling, C., Lauder, L., van der Bijl, P., et al. Renal denervation prevents subclinical atrial fibrillation in patients with hypertensive heart disease: Randomized, sham-controlled trial. *Heart Rhythm*, 2022; 19 (11): 1765–1773
- [52] Jiang, X., Mahfoud, F., Li, W., Dong, H., Yu, J., et al. Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation in Chinese Patients With Uncontrolled Hypertension: The Randomized, Sham-Controlled, Multi-Center Iberis-HTN Trial. *Circulation*, 2024; 150 (20): 1588–1598
- [53] Lassere, M.N., Johnson, K.R., Schiff, M., Rees, D. Is blood pressure reduction a valid surrogate endpoint for stroke prevention? An analysis incorporating a systematic review of randomised controlled trials, a by-trial weighted errors-in-variables regression, the surrogate threshold effect (STE) and the Biomarker-Surrogacy (BioSurrogate) Evaluation Schema (BSES). *BMC Med Res Methodol*, 2012; 12: 27
- [54] Pisano, A., Iannone, L.F., Leo, A., Russo, E., Coppolino, G., et al. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021; 11: CD011499
- [55] Böhm, M., Kario, K., Kandzari, D.E., Mahfoud, F., Weber, M.A., et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 2020; 395 (10234): 1444–1451
- [56] Azizi, M., Schmieder, R.E., Mahfoud, F., Weber, M.A., Daemen, J., et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*, 2018; 391 (10137): 2335–2345
- [57] Mahfoud, F., Kandzari, D.E., Kario, K., Townsend, R.R., Weber, M.A., 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 (10333): 1401–1410

Anhang

Weiterführende Analysen

Systolischer 24-h-Blutdruck

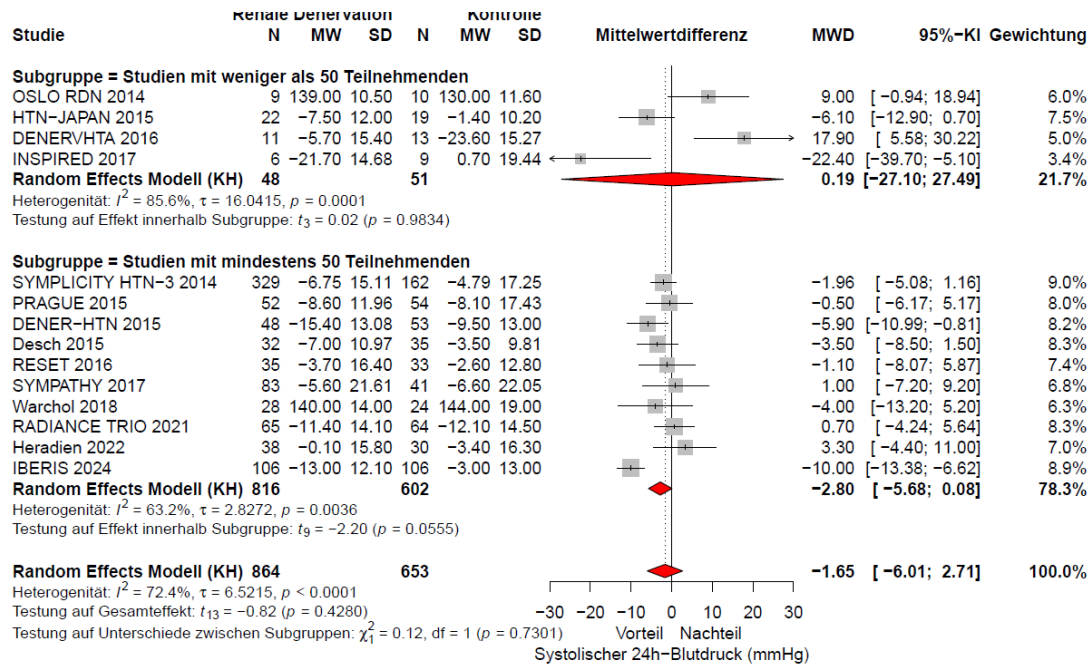


Abbildung 36: Subgruppenanalyse nach Anzahl der Teilnehmenden in den Studienarmen zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

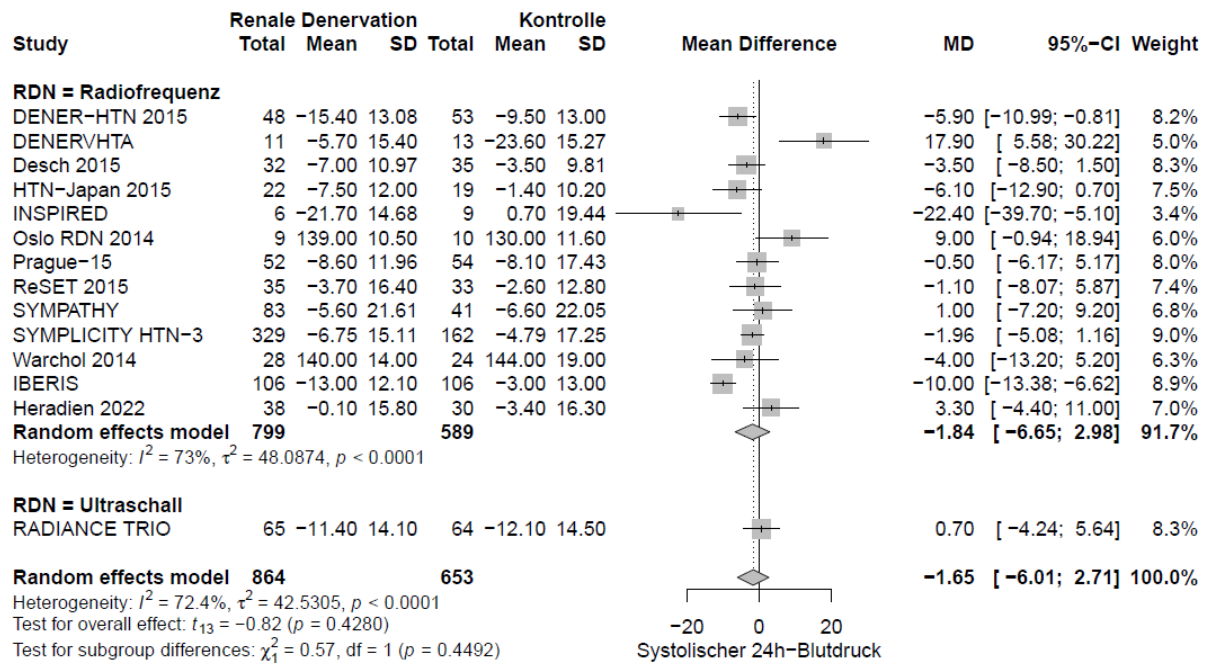


Abbildung 37: Subgruppenanalyse nach Art der renalen Denervation (Radiofrequenz vs. Ultraschall) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

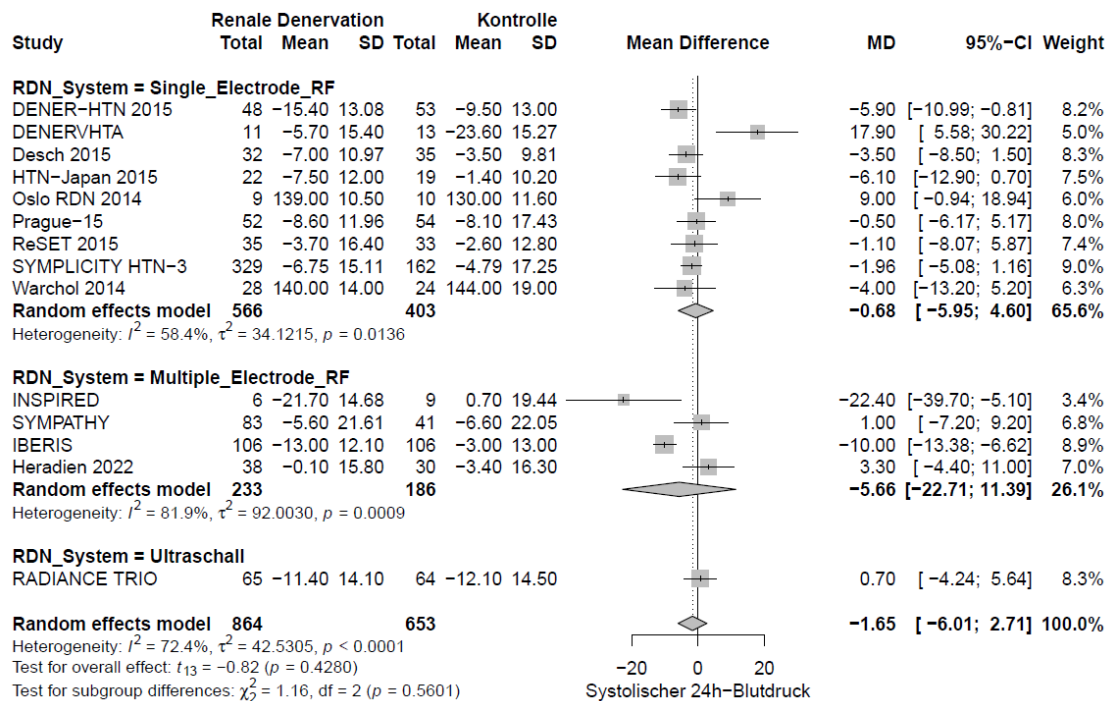


Abbildung 38: Subgruppenanalyse nach Art der renalen Denervation (Radiofrequenz vs. Ultraschall) und Anzahl der Elektroden (single vs. multiple) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

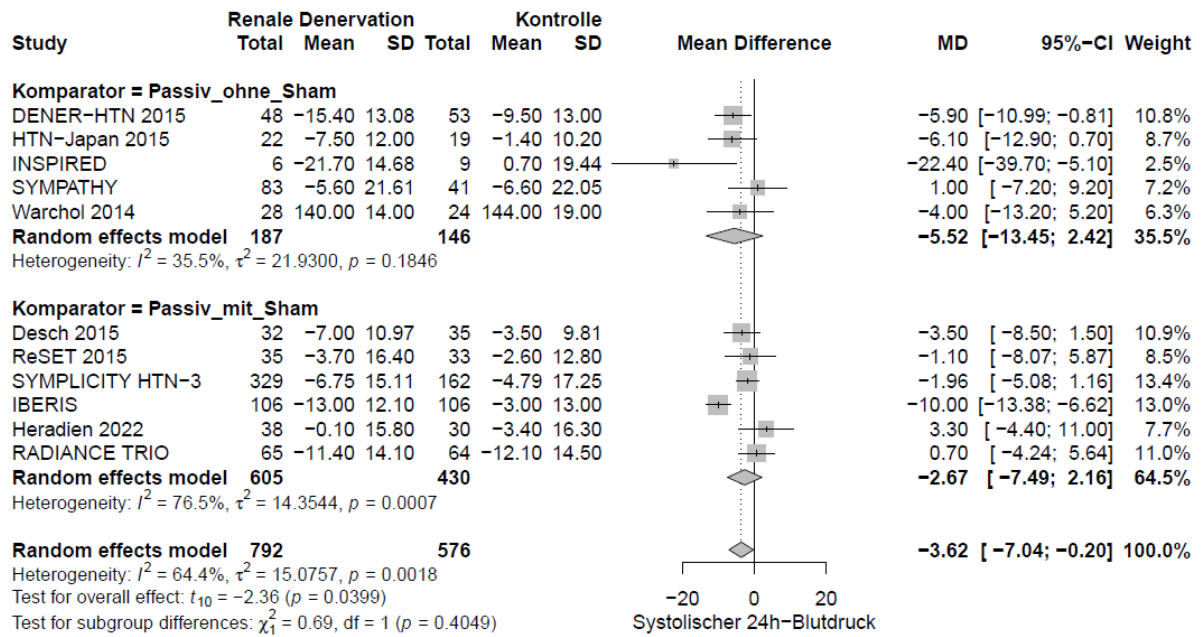


Abbildung 39: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (passiv mit/ohne Scheinintervention) zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

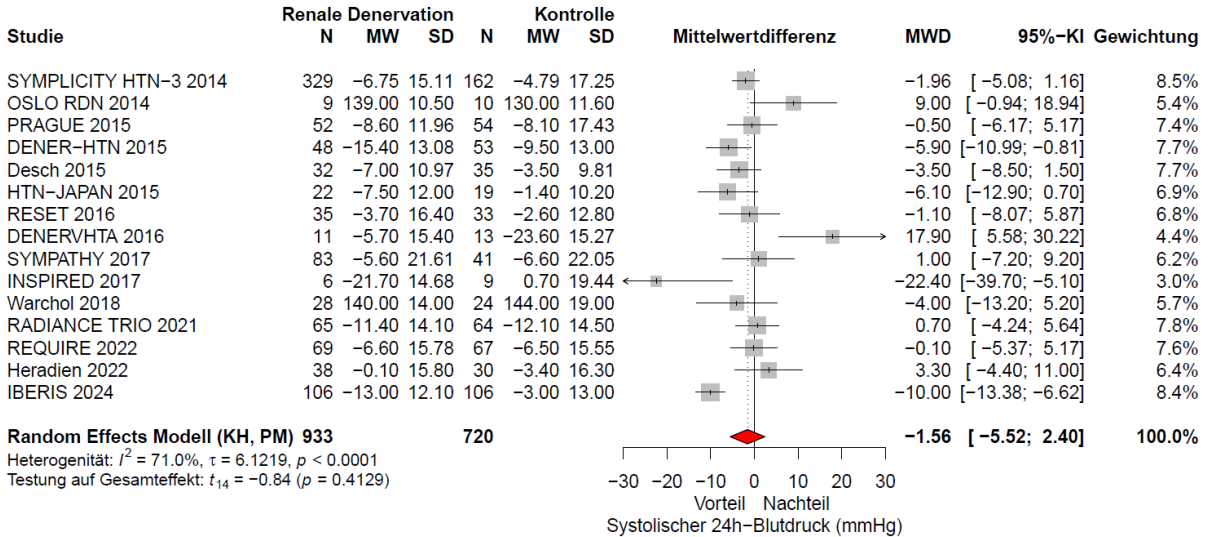


Abbildung 40: Metaanalyse zum Endpunkt systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten inkl. der 3-Monats Studiendaten von REQUIRE 2022

Diastolischer 24-h-Blutdruck

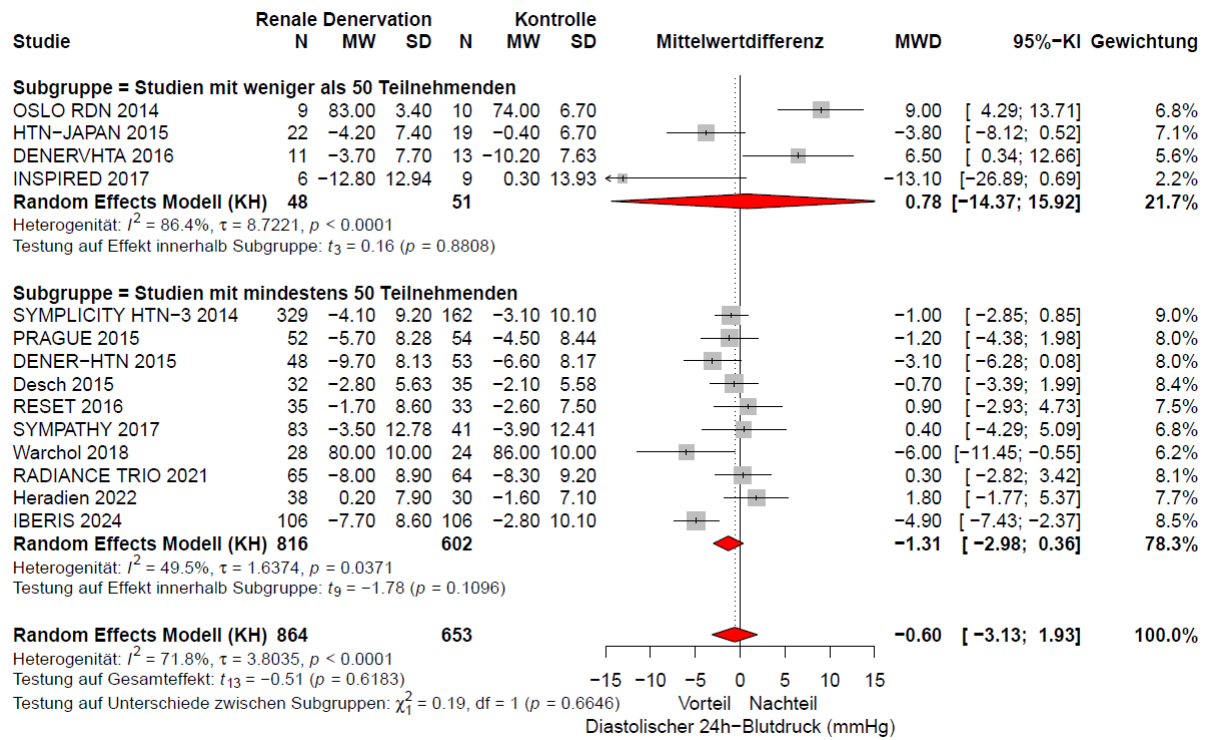


Abbildung 41: Subgruppenanalyse nach Anzahl der Teilnehmenden in den Studienarmen zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

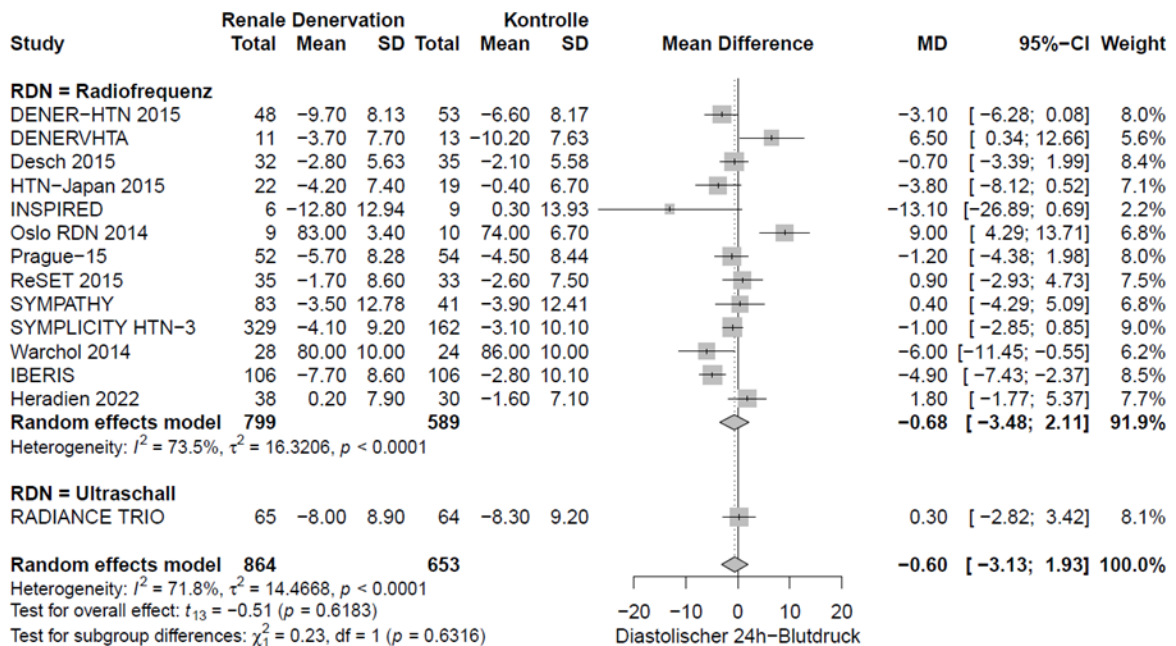


Abbildung 42: Subgruppenanalyse nach Art der renalen Denervation (Radiofrequenz vs. Ultraschall) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

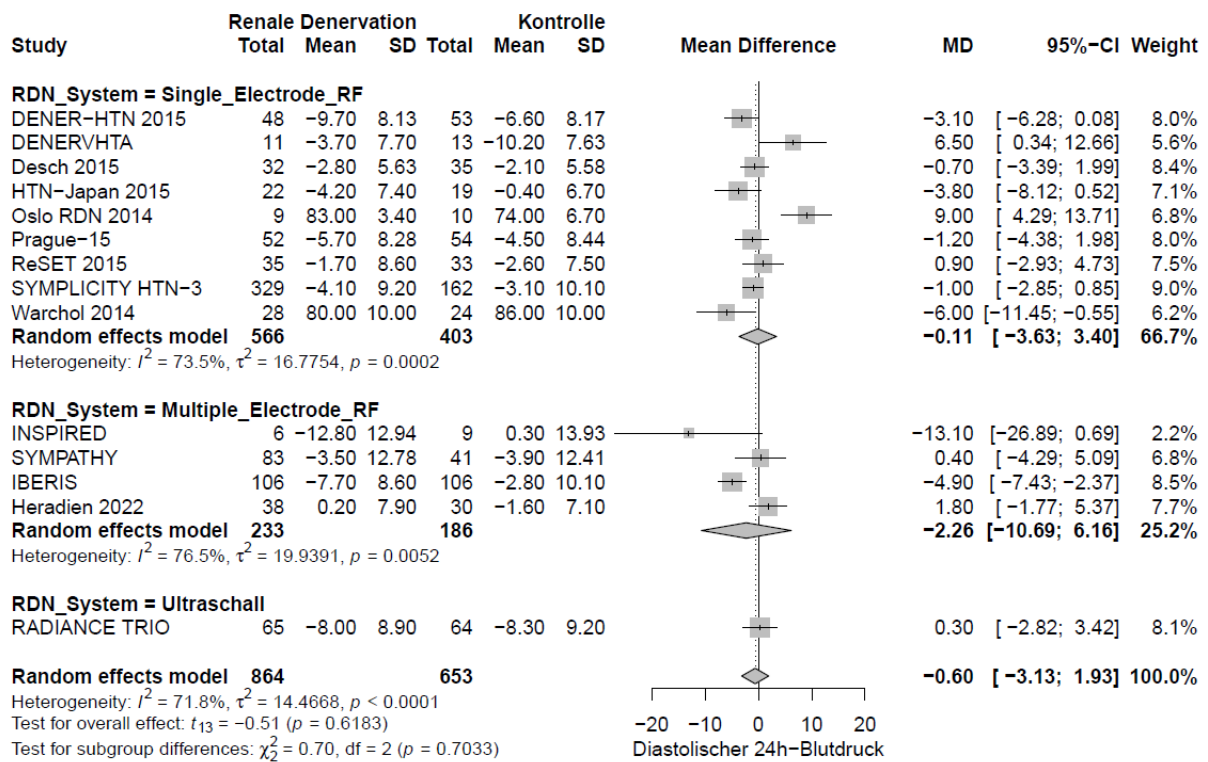


Abbildung 43: Subgruppenanalyse nach Art der renalen Denervation (Radiofrequenz vs. Ultraschall) und Anzahl der Elektroden (single vs. multiple) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

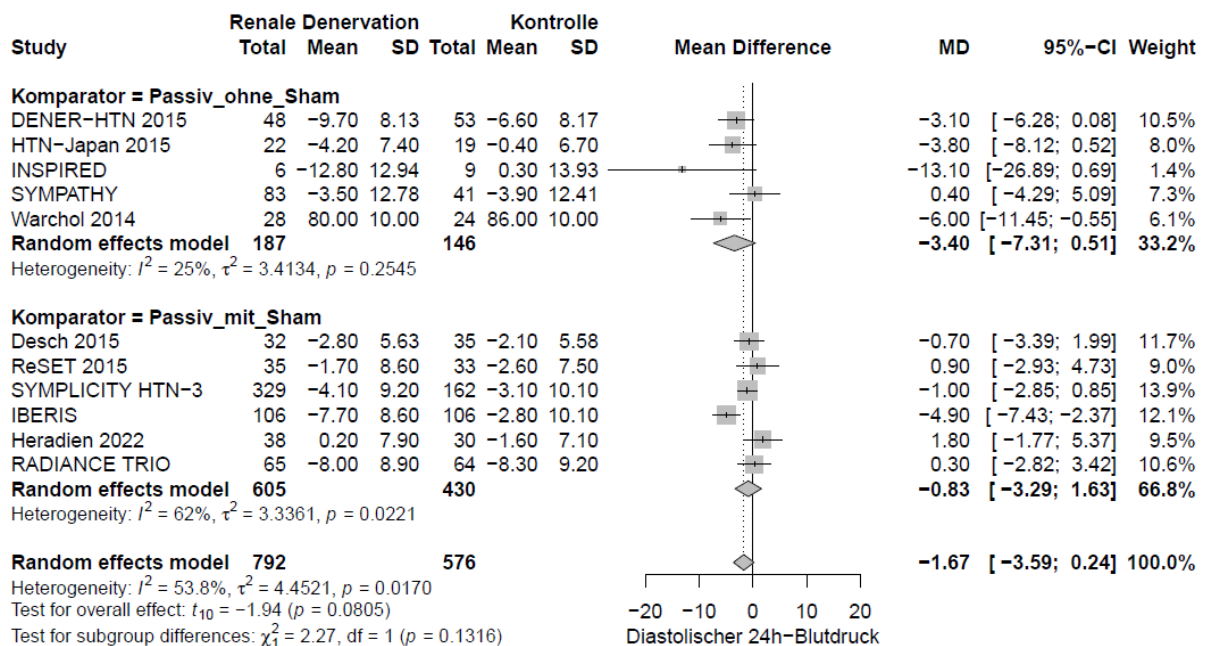


Abbildung 44: Subgruppenanalyse nach der zugrundeliegenden Kontrollintervention (passiv mit/ohne Scheinintervention) zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten

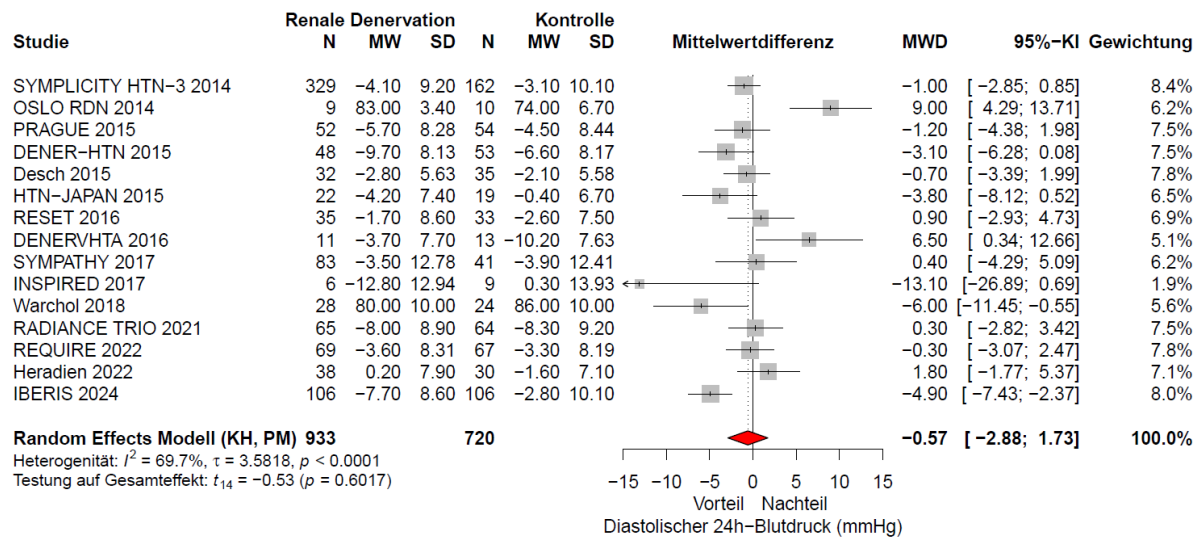


Abbildung 45: Metaanalyse zum Endpunkt diastolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten, inkl. der 3-monats Studiendaten von REQUIRE 2022

Dokumentation der Recherche

Recherche in PubMed

Datum	18.07.25
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potenziell relevanter Treffer	184

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	denervation[mh:noexp]	15,367
2	sympathectomy[mh:noexp]	10,148
3	denervat*[tiab] OR sympathectom*[tiab] OR sympathetic[tiab]	127,043
4	renal[tw]	835,594
5	#3 AND #4	10,818
6	#1 OR #2 OR #5	32,709
7	hypertension[mh:noexp]	269,735
8	essential hypertension[mh:noexp]	2,930
9	blood pressure[mh:noexp]	319,363
10	arterial pressure[mh:noexp]	7,573
11	hypertens*[tiab]	566,336
12	arterial pressure[tiab] OR blood pressure[tiab] OR diastolic pressure[tiab] OR systolic pressure[tiab]	442,226
13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	983,112
14	#6 AND #13	10,871
15	((#14) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND ("2020/10"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	1,100
16	animals[mh] NOT humans[mh]	5,356,556
17	#15 NOT #16	876
18	randomized controlled trial[pt]	643,336
19	controlled clinical trial[pt]	734,142
20	randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab]	1,254,507
21	clinical trials as topic[mesh:noexp]	205,375
22	trial[ti]	340,836
23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1,715,112
24	#17 AND #23	184

Suchschritt 23: Medline klinische Studien Suchfilter **sensitivity- and precision-maximizing**

Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook

Recherche in Cochrane

Datum	22.07.25
Datenbank(en)	CCRCT93 (http://www.cochranelibrary.com/Cochrane Central Register of Controlled Trials , Issue 6 of 12, June 2025)
Anzahl potenziell relevanter Treffer	18

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Denervation] this term only	245
2	MeSH descriptor: [Sympathectomy] this term only	277
3	(denervat* OR sympathectom* OR sympathetic):ti,ab	9192
4	renal	86393
5	#3 AND #4	1177
6	#1 OR #2 OR #5	1457
7	MeSH descriptor: [Hypertension] this term only	23650
8	MeSH descriptor: [Essential Hypertension] this term only	412
9	MeSH descriptor: [Blood Pressure] this term only	33057
10	MeSH descriptor: [Arterial Pressure] this term only	665
11	hypertens*:ti,ab	70160
12	(arterial pressure OR blood pressure OR diastolic pressure OR systolic pressure):ti,ab	126081
13	{or #7-#12}	169665
14	#6 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Oct 2020 and Jul 2025, in Cochrane Reviews, Trials	271
15	#14 NOT (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so in Trials	202
16	#15 NOT (conference abstract OR conference proceeding OR editorial):pt	114
17	#16 NOT pubmed:an	25

Recherche in Embase

Datum	22.07.25
Datenbank(en)	https://ovidsp.ovid.com/ Embase 1996 to 2025 Week 29
Anzahl potenziell relevanter Treffer	59

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferszahl
1	Denervation/	13186
2	Sympathectomy/	4312
3	(denervat* or sympathectom* or sympathetic).tw.	106368
4	renal.mp.	941987
5	3 and 4	11748
6	1 or 2 or 5	27539
7	Hypertension/	764061
8	Essential Hypertension/	21514
9	Blood Pressure/	232750
10	Arterial Pressure/	38669
11	hypertens*.tw.	740042
12	(arterial pressure or blood pressure or diastolic pressure or systolic pressure).tw.	515266
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1407808
14	6 and 13	10314
15	limit 14 to ((english or german) and yr="2020 -Current")	2063
16	random*.tw.	2090050
17	placebo*.mp.	482234
18	double-blind*.tw.	217595
19	16 or 17 or 18	2313998
20	15 and 19	454
21	20 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.	248
22	21 not medline.cr.	244

Suchschritt 19: Embase klinische Studien Suchfilter (best optimization of sensitivity and specificity) (Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.

Recherche in Studienregistern (ClinTrials.gov, WHO ICTRP)

Datum	24.07.25
Datenbank(en)	https://www.clinicaltrials.gov/ https://trialssearch.who.int/
Anzahl potenziell relevanter Treffer	256

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	Hypertension OR Hypertension,Essential Renal denervation OR Sympathectomy	199
2	hypertension AND renal denervation OR hypertension AND sympathectomy	234

Ausgeschlossene Volltexte

Nicht E1

- Azizi, M., Daemen, J., Lobo, M.D., Mahfoud, F., Sharp, A.S.P., et al. 12-Month Results From the Unblinded Phase of the RADIANCE-HTN SOLO Trial of Ultrasound Renal Denervation. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020; 13 (24): 2922–2933
- Azizi, M., Saxena, M., Wang, Y., Jenkins, J.S., Devireddy, C., et al. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension: The RADIANCE II Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2023; 329 (8): 651–661
- Azizi, M., Sharp, A.S.P., Fisher, N.D.L., Weber, M.A., Lobo, M.D., et al. Patient-Level Pooled Analysis of Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure 6 Months After Medication Escalation: The RADIANCE Clinical Trial Program. *Circulation*, 2024; 149 (10): 747–759
- Böhm, M., Fahy, M., Hickey, G.L., Pocock, S., Brar, S., et al. A re-examination of the SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal trial with respect to the underlying model assumptions. *Contemp Clin Trials Commun*, 2021; 23: 100818
- Böhm, M., Tsioufis, K., Kandzari, D.E., Kario, K., Weber, M.A., et al. Effect of Heart Rate on the Outcome of Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2021; 78 (10): 1028–1038
- Chinitz, L., Böhm, M., Evonich, R., 3rd, Saba, S., Sangriogoli, R., et al. Long-Term Changes in Atrial Arrhythmia Burden After Renal Denervation Combined With Pulmonary Vein Isolation: SYMPLICITY-AF. *JACC Clin Electrophysiol*, 2024; 10 (9): 2062–2073
- Fisher, N.D.L., Kirtane, A.J., Daemen, J., Rader, F., Lobo, M.D., et al. Plasma renin and aldosterone concentrations related to endovascular ultrasound renal denervation in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *J Hypertens*, 2022; 40 (2): 221–228
- Kandzari, D.E., Hickey, G.L., Pocock, S.J., Weber, M.A., Böhm, M., et al. Prioritised endpoints for device-based hypertension trials: the win ratio methodology. *EuroIntervention*, 2021; 16 (18): e1496–e1502
- Kandzari, D.E., Mahfoud, F., Townsend, R.R., Kario, K., Weber, M.A., et al. Long-Term Safety and Efficacy of Renal Denervation: 24-Month Results From the SPYRAL HTN-ON MED Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2025; 18 (7): e015194
- Kandzari, D.E., Townsend, R.R., Kario, K., Mahfoud, F., Weber, M.A., et al. Safety and Efficacy of Renal Denervation in Patients Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol*, 2023; 82 (19): 1809–1823
- Kandzari, D.E., Weber, M.A., Pathak, A., Zidar, J.P., Saxena, M., et al. Effect of Alcohol-Mediated Renal Denervation on Blood Pressure in the Presence of Antihypertensive Medications: Primary Results From the TARGET BP I Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 2024; 149 (24): 1875–1884
- Kario, K., Kandzari, D.E., Mahfoud, F., Weber, M.A., Schmieder, R.E., et al. Two-year nighttime blood pressure changes after radiofrequency renal denervation: pooled results from the SPYRAL HTN trials. *Hypertens Res*, 2025; 48 (6): 1951–1962
- Kario, K., Mahfoud, F., Kandzari, D.E., Townsend, R.R., Weber, M.A., et al. Long-term reduction in morning and nighttime blood pressure after renal denervation: 36-month results from SPYRAL HTN-ON MED trial. *Hypertens Res*, 2023; 46 (1): 280–288
- Kario, K., Weber, M.A., Böhm, M., Townsend, R.R., Mahfoud, F., et al. Effect of renal denervation in attenuating the stress of morning surge in blood pressure: post-hoc analysis from the SPYRAL HTN-ON MED trial. *Clin Res Cardiol*, 2021; 110 (5): 725–731

- Li, Y., Gao, F., Ren, C., Ma, G., Bu, P., et al. The Netrod™ six-electrode radiofrequency renal denervation system for uncontrolled hypertension: a sham-controlled trial. *Eur Heart J*, 2024; 45 (44): 4761–4764
- Liu, Y., Zhu, B., Zhu, L., Zhao, L., Fan, Z., et al. Thirty-six-month results of laparoscopic-based renal denervation plus unilateral laparoscopic adrenalectomy for the treatment of patients with resistant hypertension caused by unilateral aldosterone-producing adenoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021; 23 (5): 946–953
- Mahfoud, F., Bloch, M.J., Azizi, M., Wang, Y., Schmieder, R.E., et al. Changes in blood pressure after crossover to ultrasound renal denervation in patients initially treated with sham in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention*, 2021; 17 (12): e1024–e1032
- Mahfoud, F., Kandzari, D.E., Kario, K., Townsend, R.R., Weber, M.A., 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 (10333): 1401–1410
- n.n. Correction: Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: The RADIANCE II randomized clinical trial (*JAMA* (2023) 329:8 (651-661) DOI: 10.1001/jama.2023.0713) A1 - Anonymous. *JAMA*, 2023; 329 (22): 1989
- Pathak, A., Rudolph, U.M., Saxena, M., Zeller, T., Müller-Ehmsen, J., et al. Alcohol-mediated renal denervation in patients with hypertension in the absence of antihypertensive medications. *EuroIntervention*, 2023; 19 (7): 602–611
- Rader, F., Kirtane, A.J., Wang, Y., Daemen, J., Lurz, P., 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 (8): e677–e685
- Sanghvi, K., Wang, Y., Daemen, J., Mathur, A., Jain, A., et al. Renal Artery Variations in Patients With Mild-to-Moderate Hypertension From the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Cardiovasc Revasc Med*, 2022; 39: 58–65
- Townsend, R.R., Ferdinand, K.C., Kandzari, D.E., Kario, K., Mahfoud, F., et al. Impact of Antihypertensive Medication Changes After Renal Denervation Among Different Patient Groups: SPYRAL HTN-ON MED. *Hypertension*, 2024; 81 (5): 1095–1105
- Wang, J., Yin, Y., Lu, C., Lu, Z., Hu, J., et al. Efficacy and safety of sympathetic mapping and ablation of renal nerves for the treatment of hypertension (SMART): 6-month follow-up of a randomised, controlled trial. *EClinicalMedicine*, 2024; 72: 102626
- Weber, M.A., Schmieder, R.E., Kandzari, D.E., Townsend, R.R., Mahfoud, F., et al. Hypertension urgencies in the SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal trial. *Clin Res Cardiol*, 2022; 111 (11): 1269–1275

Nicht E3

Pekarskiy, S., Baev, A., Falkovskaya, A., Lichikaki, V., Sitkova, E., et al. Durable strong efficacy and favorable long-term renal safety of the anatomically optimized distal renal denervation according to the 3 year follow-up extension of the double-blind randomized controlled trial. *Heliyon*, 2022; 8 (1): e08747

Nicht E5

Ahmad, Y., Francis, D.P., Bhatt, D.L., Howard, J.P. Renal Denervation for Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021; 14 (23): 2614–2624

Ahmad, Y., Kane, C., Arnold, A.D., Cook, C.M., Keene, D., et al. Randomized Blinded Placebo-Controlled Trials of Renal Sympathetic Denervation for Hypertension: A Meta-Analysis. *Cardiovasc Revasc Med*, 2022; 34: 112–118

Ahmed, M., Nudy, M., Bussa, R., Hajduczuk, A., Naccarelli, G.V., et al. A systematic review, meta-analysis, and meta regression of the sham controlled renal denervation randomized controlled trials. *Trends Cardiovasc Med*, 2023; 33 (8): 490–498

Azeez, G.A., Thirunagari, M., Fatima, N., Anand, A., Palvia, A.R., et al. The Efficacy of Renal Denervation in Treating Resistant Hypertension: A Systematic Review. *Cureus*, 2024; 16 (8): e67007

Dantas, C.R., De Oliveira Macena Lôbo, A., De Almeida, A.M., De Moraes, F.C.A., Sano, V.K.T., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Second-Generation Sham-Controlled Randomized Trials of Renal Denervation Therapy for Patients with Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2024; 31 (6): 669–676

Elijovich, F. Ultrasound renal denervation for hypertension: impact of the RADIANCE-HTN-TRIO trial on future management of resistant hypertension. *Kidney Int*, 2022; 101 (1): 6–9

Gonçalves, O.R., de Melo Neto, A.P., Machado Pereira, M.A.O., Ohannesian, V.A., Fernandes, M.A.N., et al. Renale Denervation plus kardiale Ablation vs. kardiale Ablation allein bei Patienten mit Vorhofflimmern und unkontrollierter arterieller Hypertonie. Eine systematische Übersichtsarbeit und aktualisierte Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien. *Herz*, 2025; 50: 277–286

Gonçalves, O.R., Kelly, F.A., Maia, J.G., de Oliveira Macena Lôbo, A., Tsuchiya Sano, V.K., et al. Assessment der Wirksamkeit einer renalen Denervierung bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie : Systematischer Review und Metaanalyse. *Herz*, 2025; 50 (1): 34–41

Huang, H.C., Cao, K.N., Ryschon, A.M., Phay, K.W., Wang, T.D., et al. Cost-Effectiveness of Radiofrequency Renal Denervation in Taiwan Based on Clinical Evidence and Regional Event Rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2025; 27 (6): e70090

Kewcharoen, J., Vutthikraivit, W., Rattanawong, P., Prasitlumkum, N., Akoum, N.W., et al. Renal sympathetic denervation in addition to pulmonary vein isolation reduces the recurrence rate of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized control trials. *J Interv Card Electrophysiol*, 2021; 60 (3): 459–467

Kirtane, A.J., Sharp, A.S.P., Mahfoud, F., Fisher, N.D.L., Schmieder, R.E., et al. Patient-Level Pooled Analysis of Ultrasound Renal Denervation in the Sham-Controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO Trials. *JAMA Cardiol*, 2023; 8 (5): 464–473

- Li, L., Xiong, Y., Hu, Z., Yao, Y. Effect of Renal Denervation for the Management of Heart Rate in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*, 2022; 8: 810321
- Mahfoud, F., Townsend, R.R., Kandzari, D.E., Mancia, G., Whitbourn, R., et al. Long-Term, Patient-Level Analysis of Radiofrequency Renal Denervation in the SYMPPLICITY Clinical Trial Program. *JACC Adv*, 2025; 4 (3): 101606
- Maia, J.G., Kelly, F.A., Gonçalves, O.R., de Moraes, F.C.A., de Sousa, M.G., et al. Efficacy and Safety of Ultrasound Renal Denervation on Office Blood Pressure of Patients with Resistant Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2024; 31 (6): 657–667
- Maqsood, M.H., Rubab, K., Anwar, F., Afzal Khan, M.T., Maqsood, M.A., et al. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Renal Sympathetic Denervation Versus Sham Procedure for the Management of Uncontrolled Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021; 77 (2): 153–158
- Mufarrih, S.H., Qureshi, N.Q., Khan, M.S., Kazimuddin, M., Secemsky, E., et al. Randomized Trials of Renal Denervation for Uncontrolled Hypertension: An Updated Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 2024; 13 (16): e034910
- Ogoyama, Y., Abe, M., Okamura, K., Tada, K., Katsurada, K., et al. Correction: Effects of renal denervation on blood pressure in patients with hypertension: a latest systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Hypertens Res*, 2024; 47 (10): 2975
- Ogoyama, Y., Abe, M., Okamura, K., Tada, K., Katsurada, K., et al. Effects of renal denervation on blood pressure in patients with hypertension: a latest systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Hypertens Res*, 2024; 47 (10): 2745–2759
- Ogoyama, Y., Kario, K. Differences in the effectiveness and safety of different renal denervation devices. *Hypertens Res*, 2024; 47 (10): 2678–2684
- Ogoyama, Y., Tada, K., Abe, M., Nanto, S., Shibata, H., et al. Effects of renal denervation on blood pressures in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Hypertens Res*, 2022; 45 (2): 210–220
- Ou, Y.C., Peng, X.Y., Yang, J.X., Chen, B.Y., Chen, P.F., et al. Efficacy of catheter-based ultrasound renal denervation in the treatment of hypertension. *World J Clin Cases*, 2025; 13 (16): 102853
- Rosch, S., Rommel, K.P., Blazek, S., Kresoja, K.P., Schöber, A., et al. Twenty-Four-Month Blood Pressure Results After Renal Denervation Using Endovascular Ultrasound. *J Am Heart Assoc*, 2023; 12 (16): e030767
- Sesa-Ashton, G., Nolde, J.M., Munte, I., Carnagarin, R., Lee, R., 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 (4): 811–819
- Sesa-Ashton, G., Nolde, J.M., Munte, I., Carnagarin, R., Macefield, V.G., et al. Long-Term Blood Pressure Reductions Following Catheter-Based Renal Denervation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, 2024; 81 (6): e63–e70
- Sharp, A.S.P., Sanderson, A., Hansell, N., Reddish, K., Miller, P., et al. Renal denervation for uncontrolled hypertension: a systematic review and meta-analysis examining multiple subgroups. *J Hypertens*, 2024; 42 (7): 1133–1144
- Si, F., Liu, Q., Ma, X., Yu, J. Effects of Renal Denervation on Cardiac Remodeling, Cardiac Function, and Cardiovascular Neurohormones in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cardiorenal Med*, 2025; 15 (1): 261–280

- Silverwatch, J., Marti, K.E., Phan, M.T., Amin, H., Roman, Y.M., et al. Renal Denervation for Uncontrolled and Resistant Hypertension: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Med*, 2021; 10 (4): 782
- Singh, S., Rout, A., Garg, A. Renal denervation in hypertension: An updated meta-analysis of the randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2023; 102 (4): 663–671
- Sobreira, L.E.R., Bezerra, F.B., Sano, V.K.T., de Oliveira Macena Lôbo, A., Cardoso, J., et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency-Based Renal Denervation on Resistant Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2024; 31 (4): 329–340
- Soleimani, H., Sattartabar, B., Parastoei, B., Eshraghi, R., Nazari, R., et al. Renal Denervation Effects on Blood Pressure in Resistant and Uncontrolled Hypertension: A Meta-Analysis of Sham-Controlled Randomized Clinical Trials. *Clin Cardiol*, 2025; 48 (3): e70104
- Su, Q., Li, J., Shi, F., Yu, J. A meta-analysis and review on the effectiveness and safety of renal denervation in managing heart failure with reduced ejection fraction. *Ren Fail*, 2024; 46 (2): 2359032
- Syed, M., Osman, M., Alhamoud, H., Saleem, M., Munir, M.B., et al. The state of renal sympathetic denervation for the management of patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021; 97 (4): e438–e445
- Tian, Z., Vollmer Barbosa, C., Lang, H., Bauersachs, J., Melk, A., et al. Efficacy of pharmacological and interventional treatment for resistant hypertension: a network meta-analysis. *Cardiovasc Res*, 2024; 120 (1): 108–119
- Vukadinović, D., Lauder, L., Kandzari, D.E., Bhatt, D.L., Kirtane, A.J., et al. Effects of Catheter-Based Renal Denervation in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 2024; 150 (20): 1599–1611
- Xia, M., Liu, T., Chen, D., Huang, Y. Efficacy and safety of renal denervation for hypertension in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Int J Hyperthermia*, 2021; 38 (1): 732–742
- Yang, X., Liu, H., Chen, S., Dong, P., Zhao, D. Intravascular Renal Denervation Reduces Ambulatory and Office Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials. *Kidney Blood Press Res*, 2022; 47 (6): 363–374

Nicht E6

- Feshchenko, D.A., Rudenko, B.A., Shukurov, F.B., Vasiliev, D.K., Mamedov, M.N., et al. Influence of catheter-based renal denervation on carbohydrate metabolism in patients with diabetes and hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention (russian federation)*, 2022; 21 (12): 138–148
- Gapon, L.I., Mikova, E.V., Saveleva, N., Zherzhova, A., Ripp, T.M. Differences in the effectiveness of sympathetic radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension and hyperuricemia. *Arterial hypertension (russian federation)*, 2022; 28 (4): 428–443

Nicht E7

- Bhatt, D.L., Bakris, G.L. Key questions regarding the SYMPLICITY HTN-3 trial - Authors' reply. *Lancet*, 2023; 401 (10385): 1337–1338
- Bohm, M., Lauder, L. Blood pressure and renal denervation with ultrasound: another step forward. *Lancet*, 2021; 397 (10293): 2441–2443
- Cui, X., Wang, J. Comment on: Effects of renal denervation on blood pressure in patients with hypertension: a latest systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Hypertens Res*, 2025; 48: 2483–2484
- Kjeldsen, S.E., Burnier, M., Narkiewicz, K., Kreutz, R., Mancia, G. Key questions regarding the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Lancet*, 2023; 401 (10385): 1336–1337
- Moiseeva, A., Caraus, A., Moscalu, V., Calenici, O., Ciobanu, N., et al. The influence of renal denervation treatment on blood pressure in patients with resistant hypertension. *Eur J Prev Cardiol*, 2020; 27 (1 Suppl 1): S119
- Rout, A., Garg, A., Singh, S., Pillai, P., Chan, A., et al. Meta-analysis of randomized sham controlled trials assessing the role of renal denervation in hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2023; 81 (8 Suppl A): 1035
- Samuels, J.A., Molony, D.A. In hypertension not treated with medications, renal denervation vs. sham reduced daytime ambulatory SBP at 2 mo. *Ann Intern Med*, 2023; 176 (6): Jc68
- Schlaich, M.P., Kiuchi, M.G., Carnagarin, R. Towards Establishing Renal Denervation as the Third Pillar in Hypertension Treatment: The RADIANCE-HTN TRIO Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021; 44 (12): 2015–2017
- Tanemoto, M. Key questions regarding the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Lancet*, 2023; 401 (10385): 1337
- Toding Labi, N.P., Jagannatha, G.N.P., Aji, W.C., Pintaningrum, Y. The clinical saga of renal denervation in uncontrolled hypertension: an updated meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *J Hypertens (Los Angel)*, 2022; 40 (Suppl 2): e5, Abstract Nr. 20
- Trevano, F.Q., Cuspidi, C., Grassi, G. Long-term results of the RADIANCE-HTN TRIO trial: strengths and limitations. *Hypertens Res*, 2024; 47 (11): 3277–3279
- Zhang, Z., Liu, K., Chen, X. Letter by Zhang et al Regarding Article, "Patient-Level Pooled Analysis of Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure 6 Months After Medication Escalation: The RADIANCE Clinical Trial Program". *Circulation*, 2024; 150 (8): e181–e182

Nicht E9

- Mahfoud, F., Weber, M., Schmieder, R.E., Lobo, M.D., Blankestijn, P.J., et al. Catheter-based alcohol-mediated renal denervation for the treatment of uncontrolled hypertension: design of two sham-controlled, randomized, blinded trials in the absence (TARGET BP OFF-MED) and presence (TARGET BP I) of antihypertensive medications. *Am Heart J*, 2021; 239: 90–99
- Wang, J., Sun, N., Ge, J., Jiang, H., Yin, Y., et al. Rationale and Design of Sympathetic Mapping/Ablation of Renal Nerves Trial (SMART) for the Treatment of Hypertension: a Prospective, Multicenter, Single-Blind, Randomized and Sham Procedure-Controlled Study. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023; 16 (2): 358–370