

# Znovuzrození katéetrové renální denervace?

Ján Rosa, Jan Kvasnička, Jiří Widimský jr.

III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Katéetrová renální denervace v současné době nepředstavuje rutinní metodu v léčbě arteriální hypertenze. Nejnovější studie svědčí pro možnou efektivitu víceelektrodoých systémů ve snižování krevního tlaku v krátkodobém časovém horizontu. Stále ale chybí důkazy, že metoda je ve snižování krevního tlaku účinná dlouhodobě, že snižuje morbiditu nebo mortalitu a že je efektivní s ohledem na náklady spojené se samotnou procedurou.

**Klíčová slova:** renální denervace, arteriální hypertenze.

## The revival of catheter-based renal denervation?

Catheter-based renal denervation is currently not a routine method in treating arterial hypertension. The most recent studies suggest possible effectiveness of multi-electrode systems in reducing blood pressure in the short term. However, evidence is still lacking that the method is effective in reducing blood pressure in the long term as well as that it reduces morbidity or mortality rates and is cost-effective given the costs associated with the procedure itself.

**Key words:** renal denervation, arterial hypertension.

O katéetrové renální denervaci (RDN) jako o metodě k léčbě převážně těžších, rezistentních forem arteriální hypertenze se hodně diskutuje od jejího představení v roce 2009. První studie, Symplicity HTN-1 a Symplicity HTN-2, referovaly pokles krevního tlaku (TK) u pacientů s rezistentní hypertenzí (RH), s trváním až po dobu tří let, kdy se klinický TK snížil o 32/14, resp. 33/14 mmHg (1, 2). K poklesu TK nedocházelo okamžitě, klesal pozvolna, první snížení bylo možné pozorovat 3 až 6 měsíců po zákroku. Studie byly malé (především Symplicity HTN-1) a měly řadu metodologických nedostatků, takže nemohly být považovány za konečný důkaz o tom, že tato nová metoda skutečně funguje. Studie Symplicity HTN-2 byla již otevřená, kontrolovaná studie, s randomizací k denervaci nebo do kontrolní skupiny. Přesnější interpretaci účinnosti RDN obou studií znesnadňovaly změny farmakologické antihypertenzní léčby ve smyslu posílení i redukce, byl i navýšen počet pacientů s antagonisty mineralokortikoidních receptorů. Compliance pacientů s antihyper-

tenzní léčbou nebyla ověřována. Nebyl spolehlivě vyloučen fenomén bílého pláště, 24hodinové monitorování krevního tlaku (24h AMTK) bylo provedeno pouze u některých pacientů a nesloužilo jako vstupní kritérium pro zařazení pacientů. U všech pacientů byla opomenuta problematika sekundární etiologie hypertenze (zejména primární hyperaldosteronismus, kde by měla být terapeutickým cílem adrenalectomie nebo léčba blokátory mineralokortikoidních receptorů).

Studie Symplicity HTN-3 byla naplánovaná k překonání některých výhrad z předchozích studií (3). Byla první prospektivní, slepou studií (jednostranně), ve které byl efekt RDN srovnáván proti tzv. klamavé intervenci (z anglického sham procedure), kdy byla provedena pouze angiografie renálních tepen bez vlastní intervence. Studie zařadila celkem 535 pacientů s randomizací v poměru 2:1 ve prospěch pacientů s RDN. Probíhala v 88 centrech ve Spojených státech. Výsledky prezentované koncem března 2014 byly pro velkou část odborné

veřejnosti překvapivé. Skupina léčená pomocí RDN měla pokles klinického krevního tlaku o 14/7 mmHg oproti 12/5 mmHg ve skupině s klamavou intervencí. Při 24h AMTK došlo během šesti měsíců k poklesu o 7/4 mmHg u skupiny s RDN proti 5/3 mmHg u skupiny „léčené“ klamavou intervencí. Rozdíly v poklesu nebyly mezi skupinami významné. Před zařazením již byla tíže hypertenze ověřována pomocí 24h AMTK. Sekundární etiologie hypertenze ale systematicky vyšetřována nebyla. Vylučovacím kritériem byla pouze zmínka o sekundární etiologii v anamnéze. Adherence k léčbě nebyla řádně posuzována a vyšetřována. Byly použity jen informace z pacienty vyplněných dotazníků. V současnosti je za nejspolehlivější metodu k ověření compliance k léčbě považováno kvantitativní testování hladin léku v krvi (4), anebo kvalitativní stanovení v moči (5). I tato studie tedy sledovala řadu pacientů s pseudo-rezistentní hypertenzí. Později prezentované roční výsledky (k dispozici data u 460 pacientů) této studie potvrdily ty předchozí (6). Klinický

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ján Rosa, jan.rosa@lf1.cuni.cz

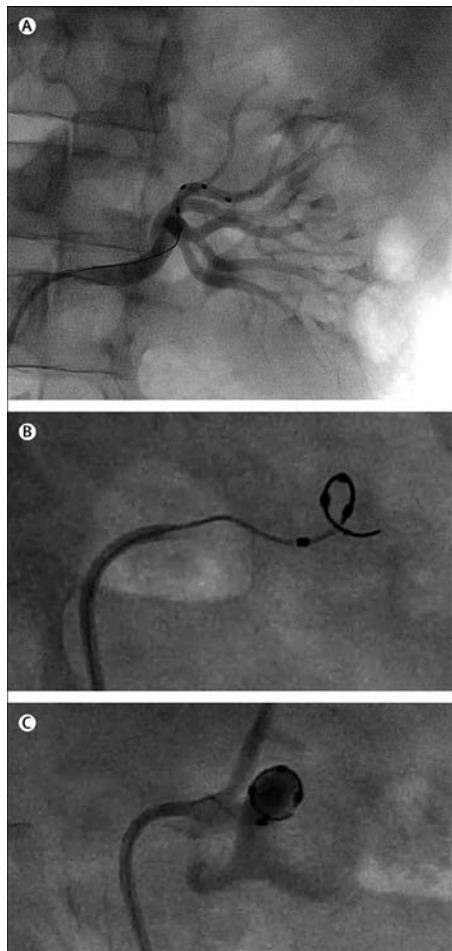
III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2018; 17(3): 159–163

Článek přijat redakcí: 22. 6. 2018

Článek přijat po přepracování: 2. 8. 2018

Článek přijat k publikaci: 11. 9. 2018

**Obr. 1.** Angiografický obraz multi-elektrodového katétru pro renální denervaci

TK po RDN klesal i nadále (o 19/8 mmHg proti začátku), nicméně hodnoty při 24h AMTK se již neměnili (pokles o 8/5 mmHg proti začátku).

V červnu 2014 byly poprvé prezentovány výsledky české studie s renální denervací Prague-15 (7). Celkem bylo randomizováno 106 pacientů ze tří českých center (Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV a Centrum pro hypertenzi 1. LF UK a VFN, Kardiocentrum Nemocnice Podlesí Třinec, Kardiocentrum Fakultní nemocnice Olomouc). Srovnávala efekt RDN proti intenzifikované medikamentózní léčbě s nasazením spironolaktonu. Dnes máme k dispozici již dvouleté výsledky této studie, kdy spironolakton je ve snižování TK efektivnější než RDN (8).

Výsledky studie Prague-15 by mohly vznést otázku, zda by RDN nenašla svojí pozici u pacientů s intolerancí spironolaktonu (9). Rovněž se ale nabízí otázka, zda bychom neměli u RH více využívat eplerenon. Jako nejčastější důvod vysazení spironolaktonu v této studii byl totiž pozorován anti-androgenní efekt. I přes nutnost vyšších dávek eplerenonu (10) je dobře známý jeho efekt na TK při nižším výskytu nežádoucích účinků (11, 12).

Ve světle rozporupných, spíše ale pro katetrovou RDN nepříznivých výsledků, se masové rozšiřování této metody výrazně zpomalilo, až zastavilo. Začaly se diskutovat otázky technické, zejména lokalizace ablací, efektivita víceelektrodových systémů, možnost ověřit efektivitu RDN nebo otázka reinervace po výkonu a otázky výběru správné populace pro RDN.

Některé z dosavadních studií prokázaly, že větší počet ablací (13) nebo lokalizace ablace (14, 15) by mohly vylepšit efektivitu RDN. Studie na animálním modelu prasat prokázala, že RDN by mohla být efektivnější v případě ablace v periférii hlavního kmene renální tepny nebo až na úrovni větví, zatímco větší počet ablací nezvyšoval účinnost (15). Byl hodnocen obsah tkáňového renálního epinefrinu a denzita renálních kortikálních axonů. Případná reinervace byla ale hodnocena jen v horizontu 28 dní. Teoretickým podkladem této práce bylo zjištění, že množství nervových zakončení je v periférii renální tepny sice menší, jsou ale blíže k tepně (na rozdíl od nervových zakončení u odstupe renální tepny, kde jsou sice početnější, ale více vzdálené) a měly by tedy být pro ablaci přístupnější (16).

Myšlenka RDN v periférii renálních tepen byla testována i na 51 pacientech s RH pomocí uni-elektrodového systému společnosti Medtronic. Srovnával se efekt 6–8 ablací kmene renální tepny proti 6–8 ablacím v periférii renální tepny (2–4 ablace v každé větvi, v závislosti od anatomie). Zatímco konvenční přístup vedl k poklesu 24h TK o 9/6 mmHg během šesti měsíců, distální ablace vedla k poklesu o 23/12 mmHg (17).

Problém správné lokalizace ablace renální tepny a budoucího efektu by pomohla vyřešit možnost otestovat účinnost již během zákroku. Jako nejslibnější se nabízí stimulace renálního sympatiku. Byla totiž zjištěna asociace mezi rozdílným vzestupem TK po stimulaci renálního sympatiku před a po ablaci, kdy účinnost ablace lze ověřit vyšší reakcí na stimulaci sympatiku (vyšší vzestup TK) před ablací a malou reakcí (minimální vzestup TK) po ablaci (18). Autoři srovnávali i reakci na stimulaci sympatiku hlavních a akcesorních renálních tepen, přičemž ablace probíhala jen v kmeni renální tepny. Po ablaci došlo k poklesu reakce na stimulaci sympatiku v kmeni renální tepny, zatímco reakce v akcesorních tepnách (které nebyly ablované) zůstala zachovaná (19). Tyto výsledky podporují nutnost správné lokalizace ablace a její navi-

gace například pomocí stimulace renálního sympatiku.

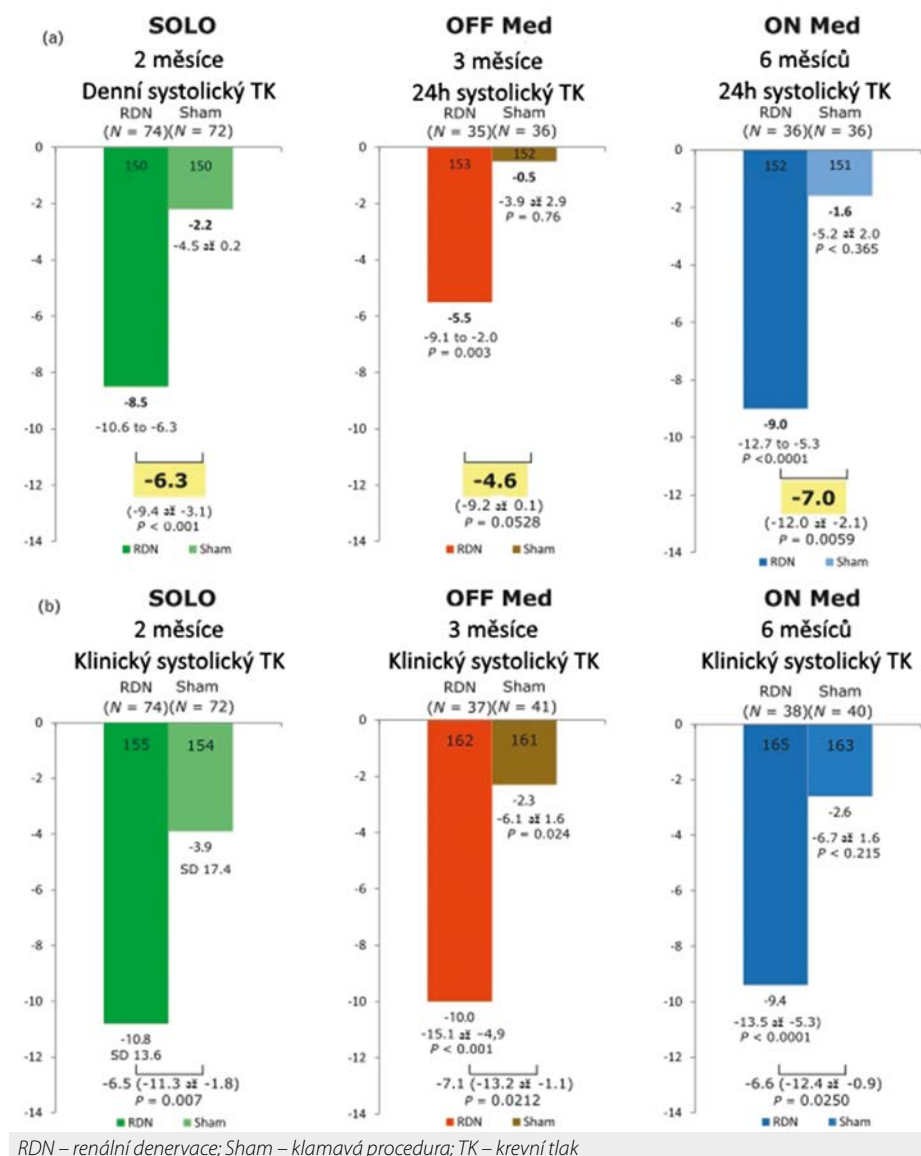
I s ožejněním lokalizace a ověřením účinnosti ablace bude ale nutné ověřit dlouhodobý efekt ablace. Zmíněné práce neověřovaly efektivitu v horizontu delším než šest měsíců. Máme ale k dispozici výsledky práce na animálním modelu (normotenzní ovce), která pomocí imunohistochemie prokázala, že reinervace je přítomná již po 5,5 měsících po RDN (20). Tyto výsledky dlouhodobý efekt RDN zpochybňují.

I přes všechna zmiňovaná úskalí a nejasnosti, se již objevují i práce (nejen na animálním, ale i humánním modelu), kdy je RDN prováděna pomocí intravaskulárního ale i extrakorporálního ultrazvuku (21, 22). I u těchto studií byly přítomné četné, opakovaně zmiňované metodologické nedostatky.

Navzdory faktu, že většina studií s RDN nevyšetřovala všechny pacienty před výkonem důkladně a jistě zařadila i mnoho pseudorezistentních hypertoniků (23), se nabízí otázka, zda byla pro RDN správně zvolena cílová skupina hypertoniků, tedy RH. Dnes můžeme diskutovat, zda by se studie s RDN neměly cílit na dosud neléčené hypertoniky s nižším profilem rizikových faktorů a s evidencí nadměrné sympatické aktivity, kde by mohla být antihypertenzní léčba pozastavena (24, 25). Hodnocení efektu RDN ve srovnání s klamavou procedurou by u této populace mohlo odfiltrovat zcela zásadní nedostatek všech ostatních studií, a to vliv konkomitantní antihypertenzní léčby.

Na podzim roku 2017 byly prezentovány výsledky studie Spyral HTN OFF-MED, která měla za cíl eliminovat právě tento nedostatek (26). Sledovala efekt RDN proti klamavé proceduře u lehčích hypertoniků, kteří vstupovali do studie po vysazení antihypertenzní léčby s klinickým systolickým TK  $\geq 150$  a  $< 180$  mmHg, klinickým diastolickým TK  $\geq 90$  mmHg a 24h systolickým TK  $\geq 140$  a  $< 170$  mmHg. Celkem bylo zařazeno 80 pacientů ve 21 centrech, 38 k RDN se vstupním 24h TK 153/99 mmHg a 42 ke klamavé proceduře s 24h TK 152/99 mmHg. RDN byla prováděna dle současných názorů i v periférii renální tepny a v jednotlivých větvích pomocí spirálního multielektrodového ablačního systému Symplicity SpyralTM (obrázek 1). Ablaci bylo možné provádět v tepnách o rozměru 3 až 8 mm, průměrný počet ablací

**Obr. 2.** (a) změna 24h krevního tlaku ve studiích Radiance-HTN SOLO, SPYRAL HTN-OFF MED a SPYRAL HTN-ON MED; (b) změna klinického krevního tlaku ve studiích Radiance-HTN SOLO, SPYRAL HTN-OFF MED a SPYRAL HTN-ON MED



na pacienta byl  $44 \pm 13$ , v jednotlivých větvích až  $26 \pm 13$ , co je výrazně více než v předchozích studiích s unielektrodoým systémem (ve studii Symplicity HTN-3 to bylo  $9,2 \pm 2$ ). První výsledky po třech měsících zjistili pokles klinického TK o  $10/5,3$  mmHg a 24h TK o  $5,5/4,8$  po RDN. Ve skupině s klamavou procedurou byl tento pokles  $2,3/0,3$  mmHg, resp.  $0,5/0,4$  mmHg. Z dosavadních studií je zřejmé, že zásadní výpovědní hodnotu má zejména 24h TK (27). Můžeme diskutovat, nakolik je tento statisticky signifikantní pokles TK po RDN i klinicky významný (28). Dalším problémem je, že tato studie nejspíše již nezodpoví otázku efektivity RDN na pokles TK u hypertoniků bez konkomitantní medikace v dlouhodobějším horizontu. Jak již bylo zmíněno, k reinervaci

renálního sympatiku může docházet po 5,5 měsících (20). Ve studii Spyral HTN OFF-MED bylo opět možné zahájit antihypertenzní léčbu již po třech měsících (v případě nedostatečné kontroly TK, podle předem specifikovaného protokolu). Když v jiných studiích mohla ovlivňovat výsledky non-adherence k léčbě, v této studii se objevil opačný fenomén. Bylo zjištěno, že až 10 % pacientů začalo užívat nějakou antihypertenzní léčbu. Cílem této studie bylo prokázat proveditelnost konceptu a následovat by měla větší studie.

Šestiměsíční výsledky studie Spyral HTN ON-MED byly prezentovány v květnu 2018. Vstupní kritéria pro krevní tlak byly identické se studií Spyral HTN OFF-MED, klinický systolický TK  $\geq 150$  a  $< 180$  mmHg, klinický diasto-

lický TK  $\geq 90$  mmHg a 24h systolický TK  $\geq 140$  a  $< 170$  mmHg. Pacienti již ale byli léčeni alespoň 1–3 kombinační antihypertenzní léčbou, a to minimálně polovinou maximální dávky. Podle dříve publikovaného protokolu mělo být diuretikum součástí léčby u všech pacientů (29). Nicméně ve výsledku bylo diuretikum součástí léčby u 58, resp. 59 % pacientů. Vstupní průměrné hodnoty 24 TK byly  $152/97$  mmHg u pacientů léčených RDN, resp.  $151/98$  mmHg u pacientů s klamavou procedurou (30). Tito pacienti měli průměrně jen 2,2 antihypertenziiva a méně komorbidit. Jednalo se tedy o pacienty s lehčí formou hypertenze než v minulých studiích. Adherence k léčbě byla ověřována pomocí kvalitativní analýzy moče a kvantitativní analýzy plazmy, jak před zařazením, tak i během sledování. Vstupní negativní výsledky – non-compliance u 35 % pacientů – ale nebyly vyřazovacím kritériem. Před vstupním 24h AMTK bylo podmínkou užití léků pod dohledem. Jsou k dispozici půlroční výsledky s poklesem klinického TK o  $9,4/5,2$  mmHg a 24h TK o  $9/6$  mmHg po RDN. Po klamavé proceduře klesnul klinický TK o  $2,6/1,7$  mmHg a 24h TK o  $1,6/1,9$  mmHg. Celkem bylo randomizováno 80 pacientů, 24h AMTK je k dispozici u 38 pacientů v obou skupinách. Průměrný počet ablací na pacienta byl  $46 \pm 14$ , v jednotlivých větvích až  $27 \pm 12$ , co je opět více než v předchozích studiích s unielektrodoým systémem. Po půl roce mělo být provedeno ultrazvukové vyšetření renálních tepen, nicméně výsledky nejsou v publikaci sděleny. Výsledky studie ON-MED by mohly pro budoucnost katéetrové RDN vyznívat příznivě. Právě ale přítomnost časté horší adherence k léčbě a její fluktuace během sledování může svědčit pro vliv konkomitantní antihypertenzní léčby na výsledky během sledování i přes fakt, že kontrolou je klamavá procedura. Zcela zásadní bude opět potvrzení dlouhodobého a trvalého efektu, nedochází-li k již zmiňované reinervaci.

V květnu 2018 byla prezentována i studie Radiance-HTN SOLO. Sledovala efekt endovaskulární ultrazvukové denervace pomocí systému Paradise u pacientů s lehčí formou hypertenze bez konkomitantní antihypertenzní léčby. Zařazovacím kritériem byl 24h TK větší nebo rovný  $135/85$  mmHg a menší než  $170/105$  mmHg čtyři týdny po vysazení léčby u dříve kompenzovaných hypertoniků pomocí jednoho až dvou antihyper-

tenziv, nebo nedostatečně kompenzovaných hyperteniků s žádným až dvěma léky. 74 pacientů se vstupním 24h TK 143/87 mmHg bylo randomizováno k RDN a 72 pacientů s 24h TK 144/89 mmHg ke klamavé proceduře. Primárním cílem byly změny denního systolického TK. Po dvou měsících došlo po endovaskulární ultrazvukové RDN k poklesu denního TK o 8,5/5,4 mmHg, 24h o 7/4,4 mmHg, zatímco u klamavé procedury byl pokles denního TK o 2,2/1,4 mmHg a 24h TK o 3,1/3 mmHg (31). U 20 % pacientů ve skupině RDN bylo dosaženo cílových hodnot denního TK bez léčby, ve skupině s klamavou procedurou to byly 3 % pacientů. Nebyly zjištěny žádné závažné nežádoucí události. V dalším průběhu sledování již bude v případě nedosažení cílových hodnot TK opět zahájena antihypertenzní léčba (podle předem specifikovaného protokolu). Po skončení druhého měsíce dostalo antihypertenzní medikaci 55 % pacientů ve skupině s RDN a 79 % pacientů ve skupině s klamavou procedurou. Opět tedy nebude možné posoudit dlouhodobý efekt bez konkomitantní antihypertenzní léčby. U procedury se systémem Paradise je ultrazvuková energie aplikována po celém obvodu tepny, na rozdíl od jednotlivých bodů radiofrekvenčních elektrod. Katétr je umístěn v hlavním kmeni renální tepny před první bifurkací a celkově je aplikován menší počet ablací. Ultrazvukové vyšetření renálních tepen po půl roce je k dispozici u 43 pacientů ze skupiny RDN a 41 pacientů ze skupiny s klamavou procedurou. U jednoho pacienta bylo

potřeba provést implantaci stentu pro progresi ostiální stenózy renální tepny, která byla přítomná již vstupně – a byla by vyřazovacím kritériem, nicméně nebyla vstupně rozpoznána. Změny klinického a 24h TK jsou graficky znázorněny na obrázku 2.

I přes to, že tři poslední studie naznačují účinnost RDN ve snižování TK, stále je přítomná nezanedbatelná část pacientů, kteří na RDN neodpovídají a nedochází u nich k poklesu TK. Ani jedna z těchto studií neověřovala účinnost RDN, například pomocí zmiňované stimulace sympatiky. Aktuální doporučení pro studie s RDN toto ověřování doporučují (28).

K minimalizaci placebo, respektive Hawthornského efektu, měla v diskutovaných studiích (Symplicity HTN-3, Spyral OFF a ON-MED, Radiance-HTN SOLO) sloužit právě klamavá procedura. K posouzení míry zaslepení byl použit tzv. Jamesův index zaslepení (32). Jeho rozmezí je mezi 0 a 1. Hodnota 1 představuje ideální situaci, kdy žádný ze zúčastněných neví, v které byl větví, zda podstoupil RDN nebo klamavou proceduru. Minimální hranice pro správně provedenou studii je hodnota 0,5. V studii Symplicity HTN-3 byla hodnota tohoto indexu po půl roce 0,8 s poklesem 24h TK po klamavé proceduře o 5/3 mmHg. V dalších zmíněných studiích byla hodnota tohoto indexu nižší, přibližně 0,6 a pokles TK po klamavé proceduře byl taky menší a více se blížil nule. Nelze proto vyloučit, že lepší efektivita RDN

je v těchto studiích do jisté míry způsobena i menší mírou zaslepení.

Další, zatím nezodpovězenou otázkou pořadí zůstává přínos katérové RDN ke snížení morbidit a mortality a cost-effectiveness této metody. Práce francouzských autorů naznačuje, že na záchranu jednoho života během deseti let by bylo potřeba provést katérovou RDN u 167 pacientů s půlročními náklady ve výši až 1 400 000 euro (33).

Poslední studie Radiance-HTN Solo, Spyral HTN ON-MED a OFF-MED naznačují, že renální denervace pomocí multielektrodového systému s aplikací v periférii, resp. pomocí endovaskulárního ultrazvuku by mohla v alespoň krátkodobém období krevní tlak skutečně snižovat. RDN ale stále, ani téměř deset let po představení katérové RDN, nepatří k rutinnímu přístupu v léčbě arteriální hypertenze. Nemáme ale k dispozici důkazy, že renální denervace je účinná dlouhodobě, že snižuje morbiditu nebo mortalitu a že je efektivní s ohledem na náklady spojené se samotnou procedurou. Další studie by měly být pečlivě naplánované, jejich součástí by měla být klamavá procedura, 24h AMTK by mělo být součástí vstupních kritérií i dalšího sledování, v případě současné antihypertenzní léčby měla být sledována adherence k léčbě. Podmínkou by mělo být i ověřování účinnosti denervace záhy po zákroku. Ideální by mohlo být dlouhodobé sledování u pacientů s lehčí formou hypertenze bez konkomitantní antihypertenzní léčby.

## LITERATURA

1. Esler MD, 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.
2. Krum H, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383(9917): 622–629.
3. Bhatt DL, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1393–1401.
4. Štrauch B, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis, in *Journal of hypertension* 2013; 2455–2461.
5. Jung O, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31(4): 766–774.
6. Bakris GL, 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.
7. Rosa J, 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.
8. Rosa J, et al. Renal denervation in comparison with in-

9. Mahfoud F, et al. Aldosterone antagonists and renal denervation: friends or foes? *Hypertension* 2015; 65(2): 280–282.
10. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159–2219.
11. Calhoun DA, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51(6): 1403–1419.
12. Dahal K, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens*, 2015; 28(11): 1376–1385.
13. Kandzari DE, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36(4): 219–227.
14. Tzafiri AR, et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(11): 1079–1087.
15. Mahfoud F, et al. Impact of lesion placement on efficacy

- and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(16): 1766–1775.
16. Sakakura K, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(7): 635–643.
17. Pekarskiy SE, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 2017; 35(2): 369–375.
18. de Jong MR, et al. Renal nerve stimulation-induced blood pressure changes predict ambulatory blood pressure response after renal denervation. *Hypertension* 2016; 68(3): 707–714.
19. de Jong MR, et al. Persistent increase in blood pressure after renal nerve stimulation in accessory renal arteries after sympathetic renal denervation. *Hypertension* 2016; 67(6): 1211–1217.
20. Booth LC, et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension* 2015; 65(2): 393–400.
21. Pathak A, et al. Renal sympathetic nerve denervation using intraluminal ultrasound within a cooling balloon preserves the arterial wall and reduces sympathetic nerve activity. *EuroIntervention* 2015; 11(4): 477–484.
22. Rong S, et al. Noninvasive renal denervation for resistant hypertension using high-intensity focused ultrasound. *hy-*



pertension 2015; 66(4): e22–25.

23. Rosa J, 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.

24. Esler M. Renal denervation for treatment of drug-resistant hypertension. *Trends Cardiovasc Med* 2015; 25(2): 107–115.

25. Fadl Elmula FE, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2015; 24(5): 263–274.

26. Townsend RR, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*

2017; 390(10108): 2160–2170.

27. Fadl Elmula FEM, et al., Sham or no sham control: that is the question in trials of renal denervation for resistant hypertension. A systematic meta-analysis. *Blood Press*, 2017; 26(4): 195–203.

28. Mahfoud F, et al. Proceedings from the 2<sup>nd</sup> European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J* 2017; 38(44): 3272–3281.

29. Kandzari DE, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J*, 2016; 171(1): 82–91.

30. Kandzari DE, et al. Effect of renal denervation on blood

pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*, 2018; 391(10137): 2346–2355.

31. Aziz, M, 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.

32. James KE, et al. An index for assessing blindness in a multi-centre clinical trial: disulfiram for alcohol cessation – a VA cooperative study. *Stat Med* 1996; 15(13): 1421–1434.

33. Bulsei J, et al. How to perform a cost-effectiveness analysis with surrogate endpoint: renal denervation in patients with resistant hypertension (DENERHTN) trial as an example. *Blood Press* 2018; 27(2): 66–72.