

Παρόν και Μέλλον της Νεφρικής Απονεύρωσης Μετά τη SYMPLICITY HTN-3: "Dubium Sapientiae Initium" ("Η Αμφιβολία Είναι η Αρχή της Σοφίας")

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α

Λέξεις Ευρετηρίου:

Ανθεκτική Υπέρταση
Νεφρική Απονεύρωση



Κωνσταντίνος Τσιούφης
Επ. Καθηγητής Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Β. Σοφίας 114
11527 Αθήνα
τηλ.: +30 213 2088386

Τα πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης SYMPLICITY HTN-3 όπως παρουσιάσθηκαν στο συνέδριο του ACC και ταυτόχρονα δημοσιεύθηκαν στο NEJM¹ εγείρουν το εύλογο ερώτημα που αναφέρεται στο συνοδό άρθρο σύνταξης,² αν η πορεία του «τρένου» της νεφρικής απονεύρωσης οδηγήθηκε σε μια «απρόσμενη παύση» ως προς τη χρήση της στη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης.

Η Μελέτη SYMPLICITY HTN-3

Η σημαντική αυτή μελέτη συμπεριέλαβε 535 ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία υπέρταση υπό βέλτιστη αντιυπερτασική αγωγή που τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε νεφρική απονεύρωση ή για να υποβληθούν σε εικονική επέμβαση (sham ablation). Η μελέτη επιβεβαίωσε τα ευρήματα προηγούμενων μελετών όσον αφορά την ασφάλεια της νεφρικής απονεύρωσης, αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση της ΑΠ είτε στο ιατρείο είτε στην περιπατητική καταγραφή αυτής ανάμεσα στη ομάδα της απονεύρωσης και τη ομάδα της εικονικής απονεύρωσης. Στους έξι μήνες η ΑΠ ιατρείου μειώθηκε κατά $14,1 \pm 24$ mmHg στη ομάδα της απονεύρωσης και κατά $11,7 \pm 25$ mmHg στην ομάδα του sham ablation ($p=0.255$) με προκαθορισμένο όριο υπεροχής τη διαφορά κατά 5 mmHg. Η 24ωρη συστολική ΑΠ μειώθηκε κατά $6,75 \pm 15,11$ mmHg στην ομάδα της απονεύρωσης και κατά $4,79 \pm 17,25$ mmHg στην ομάδα ελέγχου ($p=0.979$) με προκαθορισμένο όριο υπεροχής διαφορά κατά 2 mmHg. Παρά το ότι η μείωση της ΑΠ στη SYMPLICITY HTN-3 δεν ανταποκρίνεται στις προσδοκίες που είχαν δημιουργηθεί με βάση τις μέχρι τώρα διενεργηθείσες μελέτες απονεύρωσης, θα πρέπει τα αποτελέσματα αυτά να αναλυθούν προσεκτικά λαμβάνοντας υπόψη τον σχεδιασμό της συγκεκριμένης μελέτης, τον πληθυσμό των ασθενών που περιέλαβε και τη πιθανότητα ατελούς απονεύρωσης λόγω μη εξεικώωσης των επεμβατικών γιατρών με τη χρήση του κσθετήρα κατάλυσης. Καταρχάς το γεγονός ότι η SYMPLICITY HTN-3 εκπλήρωσε τον κανόνα της ιατρικής "primum non nocere – πρωτίστως μη βλάπτει" είναι ενθαρρυντικό και θα επιτρέψει την συνέχιση της έρευνας. Η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας έχει επιβεβαιωθεί, οι αγγειακές επιπλοκές και η στένωση των νεφρικών αρτηριών είναι μάλλον σπάνιες και μετά την απονεύρωση τα νευρικά καρδιαγγειακά αντανάκλαστικά διατηρούνται κατά την άσκηση και τον ορθοστατισμό.³

Προκειμένου να ερμηνευθούν τα «αρνητικά» δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της SYMPLICITY HTN-3 και να εξαχθούν τα σωστά συμπεράσματα για τη μελλοντική πορεία της απονεύρωσης εγείρονται τουλάχιστον 3 βασικά ερωτήματα που θα πρέπει να απαντηθούν:

1) Υπάρχει ισχυρό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο για την εφαρμογή της απονεύρωσης; Τα νεφρικά νεύρα όντως διαδραματίζουν έναν σημαίνοντα ρόλο στην γένεση και

- διατήρηση της ανθεκτικής υπέρτασης;
- 2) Είναι τα αποτελέσματα από προηγούμενες, μη ελεγχόμενες μελέτες και καταγραφές λανθασμένα ή παραπλανητικά;
 - 3) Υπάρχουν σημεία στη μεθοδολογία που μπορούν να εξηγήσουν τα αποτελέσματα της SYMPLICITY HTN-3;

1. Έχει ισχυρό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο η νεφρική απονεύρωση;

Η επιστημονική σκέψη για την ανάπτυξη της διακαθετήριας απονεύρωσης βασίζεται στα ακόλουθα: α) την παρουσία ενεργοποιημένου συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) σε μία πλειάδα καταστάσεων όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια, η αρτηριακή υπέρταση κλπ, β) την συμμετοχή των απαγωγών συμπαθητικών νευρών στην ομοίωση της ΑΠ και του νατρίου και την ύπαρξη αυξημένων σημάτων από προσαγωγή νεφρικά συμπαθητικά νεύρα που προκαλούν αύξηση της κεντρικής συμπαθητικής δραστηριότητας⁴ γ) την ανατομική εντόπιση των νεφρικών συμπαθητικών νευρών κυρίως στο τοίχωμα της νεφρικής αρτηρίας που επιτρέπει την ενδογγειακή τους κατάλυση, δ) την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής συμπαθεκτομής στο παρελθόν, και ε) τα μέχρι τώρα θετικά πειραματικά και κλινικά δεδομένα σχετικά με την νεφρική απονεύρωση.⁵

2. Είναι τα αποτελέσματα από προηγούμενες, μη ελεγχόμενες μελέτες και καταγραφές λανθασμένα ή παραπλανητικά;

α. Επίδραση της Απονεύρωσης στην ΑΠ

Οι αρχικές μελέτες σε ανθρώπους επέδειξαν «εντυπωσιακά» αποτελέσματα της απονεύρωσης με χρήση μονοπολικού καθετήρα κατάλυσης με μειώσεις της ΑΠ ιατρείου της τάξεως των 20-30 mmHg⁶⁻⁸ με αρκετά όμως «σκοτεινά» σημεία προς διευκρίνιση όπως τον διαφορετικό αριθμό ασθενών που μελετήθηκαν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές ή/και σε προσαρμογές που έγιναν κατά την πορεία της μελέτης (π.χ. SYMPLICITY HTN 1⁹), ή την απουσία οποιασδήποτε μεταβολής στην πίεση στην ομάδα μαρτύρων (SYMPLICITY HTN 2⁷). Στη μελέτη EnligHTN¹⁰ με τετραπολικό καθετήρα κατάλυσης σημειώθηκε πρώιμη μείωση της ΑΠ ιατρείου κατά 28 mmHg από τον πρώτο μήνα παρακολούθησης με συνοδό μείωση της 24ωρης ΑΠ κατά 10/5 mmHg. Όλες οι μελέτες απονεύρωσης συμπεριλαμβάνοντας και μία πρόσφατη επικριτική προς την απονεύρωση μελέτη σύγκρισής της με την καρδιογραφία εμπέδησης,⁹⁻¹⁰ συμφωνούν σε μία μέση μείωση της 24ωρης συστολικής ΑΠ της τάξεως των 10 mmHg.

Η πιθανότερη εξήγηση για αυτή τη σημαντική διαφορά στην κατά μέσον όρο μείωση μεταξύ της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης ΑΠ μετά την εφαρμογή απονεύρωσης πιθανά προέρχεται από τη υπερεκτίμηση της ΑΠ ιατρείου προ της επέμβασης και στην υποεκτίμησή της μετά την επέμβαση.

Πρόσφατα μάλιστα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα 1.000 ασθενών της SYMPLICITY Registry που σε συγκρίσιμους ασθενείς με αρχική συστολική ΑΠ ≥160 mmHg, η συστολική ΑΠ ιατρείου μειώθηκε κατά 20 mmHg και η συστολική 24ωρη ΑΠ κατά 10 mmHg.

Η SYMPLICITY HTN-3 μας έδειξε ότι η απονεύρωση είναι ασφαλής αλλά όσο αφορά την αποτελεσματικότητά της στη μείωση της πίεσης χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια. Για τη μεγάλη αυτή ετερογένεια στη μείωση της πίεσης, πιθανά κυρίαρχο ρόλο μπορεί να παίζει ο διαφορετικός βαθμός συμμόρφωσης του ασθενούς στα φάρμακα πριν και μετά την επέμβαση.

β. "Πλειοτροπικές Επιδράσεις" της Απονεύρωσης στην ΑΠ

Πολλές αναφορές έχουν δείξει ευνοϊκές επιδράσεις της απονεύρωσης σε μία σειρά βλαβών στα όργανα στόχους όπως π.χ. υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας,¹¹ μείωση της μικροαλβουμινουρίας, βελτίωση της σκληρότητας της αορτής αλλά και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως π.χ. τη μείωση των αρρυθμιών,¹² ελάττωση των υποτροπών κολπικής μαρμαρυγής, βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ.¹³ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι παρατηρήσεις ότι σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα υπέρτασης που δε συνοδεύεται από υπερδραστικότητα του ΣΝΣ, η απονεύρωση προκαλεί πτώση της ΑΠ όχι μέσω μείωσης της εκφόρτισης του ΣΝΣ, αλλά κυρίως μέσω της προς τα αριστερά μετατόπισης της καμπύλης πίεσης-νατριούρησης.¹⁴ Αυτή η παθοφυσιολογική θεώρηση που αφορά τη θεμελιώδη συμμετοχή της απονεύρωσης στην ομοίωση του νατρίου θα πρέπει να εκτιμηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

3. Μεθοδολογικά ζητήματα της SYMPLICITY HTN-3 που μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα

α. Ατελής Κατάλυση

Η νεφρική απονεύρωση είναι μια «τυφλή» διαδικασία καθώς ακριβείς δείκτες επιτυχίας κατά τη

διάρκεια της διαδικασίας δεν έχουν μέχρι στιγμής προσδιοριστεί.¹⁵ Στην SYMPLICITY HTN-3 συμμετείχαν σχεδόν 90 κέντρα και πάνω από 100 επεμβατικοί πραγματοποίησαν την επέμβαση με τη χρήση καθετήρα μονού άκρου, που σημαίνει κατά μέσο όρο λιγότερες από 5 επεμβάσεις ανά κέντρο και αρκετά κέντρα διενήργησαν 1 μόνο επέμβαση. Ο μικρός αριθμός των ασθενών ανά κέντρο και η αναπόφευκτη καμπύλη εκμάθησης των επεμβατικών ιατρών είναι δυνατόν να έχουν οδηγήσει σε ατελή απονεύρωση σε ένα αριθμό ασθενών, η οποία με τη σειρά της μπορεί να συνέβαλε στη μικρότερη της αναμενόμενης μείωση της ΑΠ και στην αδυναμία της μελέτης να επιτύχει το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας.

β. Συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή

Ένα από τα δυσεξήγητα θέματα στη SYMPLICITY HTN 3 είναι η σημαντική μείωση της ΑΠ στη ομάδα της εικονικής απονεύρωσης κατά $11,7 \pm 25$ mmHg και $4,79 \pm 17,25$ mmHg στη πίεση ιατρείου και 24ωρη συστολική πίεση αντίστοιχα. Αν και το φαινόμενο placebo είναι μία υπαρκτή πραγματικότητα σε όλες τις μελέτες υπέρτασης, είναι πιθανόν οι υπερτασικοί ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μία παρέμβαση (εικονική ή πραγματική) να συνειδητοποιήσαν τη σοβαρότητα του προβλήματος και μετά τη παρέμβαση να λάμβαναν πιο τακτικά τα φαρμάκα τους σε σχέση με τη προ της παρέμβασης περίοδο με αποτέλεσμα να έχουμε και μείωση της ΑΠ. Ωστόσο εάν κάτι τέτοιο ισχύει τίθεται το ερώτημα εάν έγινε κατάλληλη επιλογή ασθενών οι οποίοι θα έπρεπε να είναι σε βέλτιστη ανιυπερτασική αγωγή και συμμόρφωση προ της επέμβασης. Επίσης οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση που συμμετείχαν στη SYMPLICITY HTN -3 δεν είναι οι ασθενείς της συνήθους κλινικής πράξης. Στη μελέτη αυτή, η αποτυχία διαλογής ήταν 63%, ο μέσος αριθμός των λαμβανομένων αντιυπερτασικών φαρμάκων ήταν 5,1, το 22,5% λάμβανε ανταγωνιστές αλδοστερόνης, το 49% λάμβανε κεντρικώς δρώντα και το 36% λάμβανε περιφερικά αγγειοδιασταλτικά τύπου της μινοξιδίνης. Είναι γνωστό ότι η λήψη αυτών των φαρμάκων συνοδεύεται με υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών που καθιστούν δύσκολη έως αδύνατη τη χορήγησή τους για μακρό χρονικό διάστημα σε περιβάλλον εκτός κλινικών μελετών. Ένα σημαντικό σημείο είναι εάν είναι δυνατό οι ασθενείς να διατηρήσουν τα υψηλά επίπεδα συμμόρφωσης σε πιο μακρά χρονική περίοδο παρακολούθησης.

γ. Το Θέμα της φυλής

Λαμβάνοντας υπόψη τους επιστημονικούς περιορισμούς της ανάλυσης υποομάδων της SYMPLICITY HTN-3, πρέπει να σημειωθεί ότι 26,2% του πληθυσμού της ήταν Αφρο-Αμερικανοί. Στους μη Αφρο-Αμερικανούς η μείωση στην 24ωρη συστολική ΑΠ ήταν $-6,49 \pm 15$ mmHg στην ομάδα της απονεύρωσης και $-4,01 \pm 17$ mmHg στην ομάδα ελέγχου [διαφορά κατά $-2,48$ (95% CI -5.93 έως 0.97 ; $p=0.158$)], ενώ η μείωση στην ΑΠ ιατρείου στους μη Αφρο-Αμερικανούς ήταν $-15,2 \pm 24$ mmHg στην ομάδα της απονεύρωσης και $-8,57 \pm 25$ mmHg στην ομάδα ελέγχου, με διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες κατά $6,63$ mmHg (95% CI -11.81 έως -1.44 , $p=0.012$). Αυτό σημαίνει, ότι η SYMPLICITY HTN-3 παρουσιάζει σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα βάσει της φυλής.

Η SYMPLICITY HTN-3 μας έδειξε ότι η απονεύρωση είναι ασφαλής αλλά όσο αφορά την αποτελεσματικότητά της στη μείωση της πίεσης χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια. Για τη μεγάλη αυτή ετερογένεια στη μείωση της πίεσης, πιθανά κυρίαρχο ρόλο μπορεί να παίζει ο διαφορετικός βαθμός συμμόρφωσης του ασθενούς στα φάρμακα πριν και μετά την επέμβαση.

Πως Προχωρά η Απονεύρωση μετά τη SYMPLICITY HTN-3;

Η SYMPLICITY HTN-3 μας έδειξε ότι η απονεύρωση είναι ασφαλής αλλά όσο αφορά την αποτελεσματικότητά της στη μείωση της πίεσης χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια. Για τη μεγάλη αυτή ετερογένεια στη μείωση της πίεσης, πιθανά κυρίαρχο ρόλο μπορεί να παίζει ο διαφορετικός βαθμός συμμόρφωσης του ασθενούς στα φάρμακα πριν και μετά την επέμβαση.

Καθίσταται επιτακτική η ανάγκη περαιτέρω προσεκτικής και στοχευμένης έρευνας για τη νεφρική απονεύρωση στα κάτωθι πεδία:

• Ποιος είναι ο κατάλληλος ασθενής για απονεύρωση;

Ο ασθενής με ανθεκτική υπέρταση στον οποίο λόγω ηλικίας και συνοσηροτήτων το συμπαθητικό σύστημα μπορεί να μην έχει πρωτεύοντα ρόλο ή ο υπερτασικός ασθενής μέσης ηλικίας με μέτρια-σοβαρή υπέρταση ή ακόμη και ο υπερτασικός ασθενής που δεν θέλει να λαμβάνει φάρμακα. Ή ακόμη πιο προχωρημένα, και ο μη υπερτασικός ασθενής αλλά με άλλες νοσηρότητες π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, αντίσταση στην ινσουλίνη

- Ποια είναι η καλύτερη μέθοδος απονεύρωσης;
- Πως βεβαιωνόμαστε ότι έχουμε διενεργήσει επιτυχή κατάλυση την ώρα της επέμβασης; Πρέπει να ελέγχουμε πριν και μετά την επέμβαση δείκτες ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος και ποιούς;
- Μειώνει η απονεύρωση τη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα;

Χρειαζόμαστε νέες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες αποτελεσματικότητας που να καθορίσουν και σε ποιο βαθμό η μείωση στα επίπεδα της ΑΠ μεταφράζεται σε προστασία από την εμφάνιση νεφρικών και καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Εώς ότου έχουμε τις απαντήσεις αυτές φαίνεται λογικό να διατηρούν την εγκυρότητά τους οι κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC 2013 για τη θέση της

απονεύρωσης του νεφρού στη θεραπεία των ασθενών με σοβαρού βαθμού αληθή ανθεκτική υπέρταση που τα φάρμακα από μόνα τους είναι ανεπαρκή για τη ρύθμιση της πίεσης.¹³

Σύμφωνα με τη γνωστή ρήση του Rene Descarts: “Dubium sapientiae initium (Η αμφιβολία είναι η αρχή της σοφίας)”, το μήνυμα από τα «αρνητικά» αποτελέσματα της SYMPPLICITY HTN-3 είναι ότι θα πρέπει η SYMPPLICITY HTN-3 να θεωρηθεί ως η αρχή μια νέας εποχής προσεκτικής και στοχευμένης έρευνας για τη νεφρική απονεύρωση.¹⁶

Ο θεράπων γιατρός στον υπερτασικό ασθενή με μη ελεγχόμενη υπέρταση θα πρέπει να έχει αποκλείσει πιθανές αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης, να έχει χορηγήσει σωστό συνδυασμό φαρμάκων, να έχει αφιερώσει περισσότερο χρόνο για να του εξηγήσει το όφελος από τη λήψη των φαρμάκων και τους κινδύνους από τη μη λήψη τους και αν παρόλα αυτά η πίεση είναι αρρυθμιστη μπορεί να του προτείνει τη απονεύρωση του νεφρού.

Βιβλιογραφία

- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL, for the SYMPPLICITY HTN-3 investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1393-401.
- Messerli FH, Bangalore S. Renal denervation for resistant hypertension? *N Engl J Med* 2014
- Lenski M, Mahfoud F, Razouk A, Ukena C, Lenski D, Barth C, Linz D, Laufs U, Kindermann I, Böhm M. Orthostatic function after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2013; 169:418-424.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 2009; 54:690-697.
- Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne, Tsioufis C. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012; 30:837-841.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; 373:1275-1281.
- SYMPPLICITY HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPPLICITY HTN-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:1903-1909.
- Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, Malaiapan Y, Papademetriou V. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension. *Eur Heart J*. 2013; 34:2132-2140.
- Mahfoud F, Ukena C, Schmieder R, Cremers B, Rump L, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T, Bauer A, Ott C, Blessing E, Sobotka PA, Krum H, Schlaich M, Esler M, Böhm M. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension: clinical perspective. *Circulation*. 2013; 128:132-140.
- Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, Gjønnæss E, Hjörnholm U, Kjær VN, Rostrup M, Os I, Stenehjem A, Høiegggen A. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2014 Mar 3. [Epub]
- Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, Fries P, Dreyses S, Wellenhofer E, Schneider G, Buecker A, Schneeweis C, Doltra A, Schlaich MP, Esler MD, Fleck E, Böhm M, Kelle S. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J*. 2014 Mar 6. [Epub ahead of print]
- Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kordalis A, Antonakis V, Kefala A, Thomopoulos C, Kallikazaros I, Lau EO, Stefanadis C. Drug-resistant hypertensive patients responding to multielectrode renal denervation exhibit improved heart rate dynamics and reduced arrhythmia burden. *J Hum Hypertens*. 2014 Mar 13. [Epub ahead of print]
- Mahfoud F, Schlaich M., Kinderman I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study. *Circulation*. 2011; 123:1940-1946
- Esler M. Renal denervation for hypertension: observations and predictions of a founder. *Eur Heart J*. 2014 Mar 4.
- Tsioufis C, Mahfoud F, Mancia G, Redon J, Damascelli B, Zeller T, Schmieder RE. What the interventionalist should know about renal denervation in hypertensive patients: a position paper by the ESH WG on the interventional treatment of hypertension. *EuroIntervention*. 2014; 9:1027-1035.
- ESH statement on SYMPPLICITY HTN 3 Results. WWW.ESHonline.org
- Tsioufis C. Hypertension: Is the sham procedure 'toxic' for renal denervation? *Nat Rev Nephrol*. 2014 Mar 4. [Epub ahead of print]
- Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status and future directions. *Circulation*. 2014; in press.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 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). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357