

KORTTIDSOPPFØLGNING AV DE FØRSTE PASIENTENE BEHANDLET MED KATETERBASERT RENAL DENERVERING I NORGE

Terje K. Steigen¹ og Ingrid Toft², Universitetssykehuset Nord-Norge. ¹Hjertemedisinsk avdeling, ²Nyremedisinsk seksjon, Medisinsk avdeling, og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Tromsø

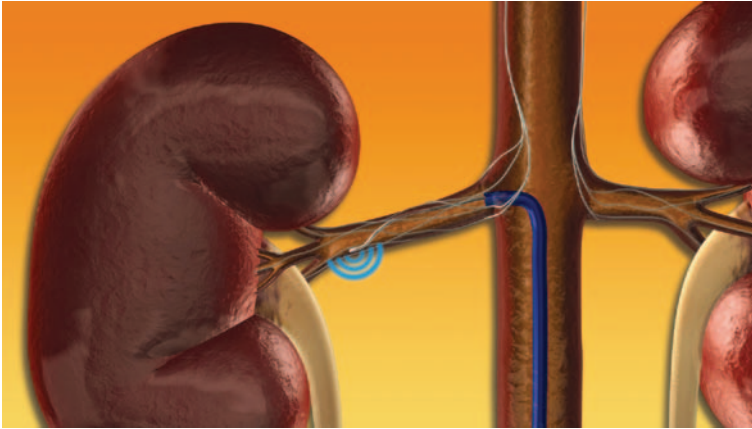
Hypertensjon er et betydelig folkehel-seprobleme og opptrer hos mer enn 25 % av voksne i vår del av verden (1). Prevalensen ventes å øke, spesielt i industrialiserte land (2,3). Hver trykkøkning på 20 mmHg systolisk og 10 mmHg diastolisk trykk medfører en dobling av risiko for kardiovaskulær død og økt sykkelighet over 10 år (4,5). Studier har vist at bare halvparten av identifiserte pasienter når definerte blodtrykksmål (2, 6-7). Minst 10-15 % av hypertensjonspasientene har behandlingsresistent hypertensjon. Disse når ikke behandlingsmålene tross adekvat behandling med 3 eller flere blodtrykksmedikamenter, dosert i maksimalt tolererte doser (8). Da hypertensjon er så utbredt, representerer pasienter med behandlingsresistent hypertensjon en stor gruppe mennesker med betydelig risiko for hjerneslag, hjerteinfarkt, hjertesvikt og nyresvikt.

Kateterbasert renal denervering (RDN)

Nyrene er viktig for blodtrykksregulering og er rikelig innervert med sympatiske nerveender (9). Nyrene regulerer blodtrykket ved mekanismer knyttet til regulering av natriumkonsentrasjon i blodet, volumregulering, reninutskillelse og interaksjon mellom nyrer og det sympatiske nervesystem.

Allerede i 1930-årene ble det gjort kirurgisk sympatektomi som behandling av hypertensjon (10). Denne type behandling hadde god effekt hos mange, men ble forlatt på grunn av bivirkninger og høy perioperativ morbiditet og mortalitet. I tillegg fikk man etter 2. verdenskrig også effektive medikamenter mot hypertensjon. Invasiv behand-

ling har de senere år igjen blitt utforsket ved behandlingsresistent hypertensjon. To forskjellige metoder er testet. Den ene er en permanent implantasjon av carotisbaroreseptor-pacemaker (11-14); den andre er kateterbasert radiofrekvensablasjon av nyreinnervasjonen selektivt i nyrearteriene (15,16). Kateterbasert renal sympatisk denervering er tilgjengelig som behandling (Symplicity[®], Ardian Inc., Palo Alto, USA, eiet av firmaet Medtronic). Behandlingen baserer seg på ablasjon eller "brenning" av afferente og efferente sympatiske nerver som befinner seg i adventitia i nyrearteriene (17,18) (figur 1). Prosedyren er mini-invasiv med perkutan teknikk via lyskearterie, som ved tradisjonell angiografi. Man fører et spesialtilpasset radiofrekvens-ablasjonskateter i lumen av nyrearteriene og gir pulser med energi for ablasjon eller "brenning" av nervene i adventitia (figur 2). Behandlingen er lokal uten systemiske bivirkninger, og både prosedyretid og postoperativ periode er kort. Metodestudien ble publisert i *Lancet* i 2009 og viste imponerende blodtrykksreduksjon etter denne organspesifikke sympatiske denerveringen (15). Prosedyren var sikker og enkel å utføre med minimale prosedyrrelaterte hendelser (19). Dokumentasjonen er økende, og i en randomisert kontrollert klinisk studie har man vist at kateterbasert RDN ga gjennomsnittlig 33 mmHg systolisk og 11 mmHg diastolisk blodtrykksreduksjon etter 6 måneder. Disse pasientene blir fulgt videre (16). Nylig ble det også publisert en artikkel som dokumenterte svært god og vedvarende effekt på blodtrykket etter 24 måneder, dvs. ikke tegn til nydannelse av nyrenes sympatiske innervering (19). En konkluderte med at



Figur 1. Ablasjonskateter i nyrearterien, nervene illustrert i arteriens vegg/adventitia.

prosedyren vil kunne bidra sterkt til å redusere kardiovaskulær risiko hos denne utsatte pasientgruppen med behandlingsresistent hypertensjon. Metoden er likevel ny, og det foreligger fortsatt kun moderate mengder pasientdokumentasjon på effekt og varighet. Metoden medfører også en viss risiko for alvorlige komplikasjoner som f.eks.

karskade. Den oppfattes derfor som utprøvende og er helt nylig innført som et forskningsprosjekt ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).

Renal sympatikusaktivitet og glukosemetabolisme

I mai 2011 ble det publisert en pilotstudie vedrørende effekten av renal sympatikus-denervering på glukosemetabolisme hos pasienter med behandlingsresistent hypertensjon. Man fant betydelig bedring i glukosetoleranse og HOMA-indeks (en formel, markør for insulinsensitivitet), i tillegg til signifikant reduksjon i blodtrykk. Økt renal sympatikusaktivitet er assosiert med komponenter i metabolsk syndrom, og studier har vist signifikant korrelasjon mellom sympatikusaktivitet og insulinresistens og hyperinsulinemi (20). Dersom RDN bedrer både blodtrykk og metabolsk status, kan det ha store konsekvenser for valg av primær- og sekundærprofylakse for en stor pasientgruppe.



Figur 2. Ablasjonskateter og generator.

Livskvalitet og organskade

Pasienter med behandlingsresistent hypertensjon bruker ofte 5-6 ulike antihypertensive medikamenter og har ofte bivirkninger av disse. De fleste har hjemmeblodtryksmålere for å eliminere "white coat effekt" ved blodtryksmåling. Når pasientene ser at blodtrykket er høyt tross behandling, kan angst for å utvikle følgetilstander som hjerneslag, demens og nyresvikt i tillegg til opplevelse av bivirkninger, påvirke livskvaliteten negativt. Symptomer og følger av dårlig blodtrykkskontroll, f.eks. øresus, hodepine og sykemelding, er også viktige faktorer som påvirker livskvaliteten.

RDN ved Universitetssykehuset Nord-Norge

Vi har i løpet av 2011 utarbeidet en forskningsprotokoll med sikte på oppstart av RDN ved UNN-Tromsø. Vi ønsker å undersøke effekt på blodtrykk og andre parametere hos pasienter med kjent behandlingsresistent hypertensjon behandlet i spesialistpoliklinikk over flere år. Opplæring i behandlingsmetoden, både teoretisk og praktisk, er gjennomført i Tyskland og England. Før prosjektstart ble 2 pasienter tilbudt behandlingen som et slags pilotprosjekt, for å sikre at vi hadde alt klart rent organisatorisk. Disse pasientene har gitt tillatelse til at vi refererer sykehistoriene med korttidsoppfølging i *Hjerteforum*.

Pasient nummer 1:

Første pasient er en kvinne født i 1964 med kjent behandlingsresistent hypertensjon fra begynnelsen av 90-tallet. Det har vært foretatt flere 24 timers hjemmemålinger og kontormålinger av blodtrykket som verifiserte betydelig forhøyet trykk. Hun beskrev symptomer i form av hodeverk og øresus. Hun hadde videre diabetes type II og er blind på venstre øye etter corpusblødning i 1999. Hun er utredet uten holdepunkter for sekundær hypertensjon. MR av nyrearterier var normal med én arterie til hver nyre og ingen stenoser. Pasienten har vært fulgt ved spesialistpoliklinikk og hos primærlege, men man hadde ikke oppnådd tilfredsstillende blodtrykkskontroll på tross av maksi-

mal medisinerings. Pasienten har tolerert blodtryksbehandlingen, men hun har ikke oppnådd ønsket effekt. Ved innleggelse hadde hun 9 blodtryksmedikamenter og et blodtrykk på ca. 200/120 mmHg.

Den 17.11.2011 ble det utført kate-terbasert renal denervering bilateralt. En innfører på 6F i arteria femoralis communis høyre side ble benyttet. Heparin ble gitt i samme dose som ved PCI. Før ablasjonene ble det gitt intraarteriell nitroglyserin. Det ble gjort 5 ablasjoner i spiralform fra distalt mot proksimalt i hver nyrearterie. Pasienten fikk morfin som smertestillende behandling under prosedyren og tolererte godt inngrepet, som forløp ukomplisert. Lukning av innstikkstedet i arteria femoralis ble utført med AngioSeal™ etter inngrepet. Pasienten fikk så 3 timers sengeleie på grunn av hypertensjon og bruk av heparin.

Neste dag var hun i god form med blodtrykk ca. 140/80 mmHg, og hun anga at symptomene hodepine og øresus var borte. Det var ingen problemer fra innstikkstedet i lysken. Utreise var dagen etter behandling. Ved videre telefonisk oppfølging fikk vi rapport om ytterligere reduksjon i blodtrykk på 3 medikamenter. Hun følges for eventuell videre medikament-reduksjon. Etter ca. 1 uke fikk hun kløende utslett som var urticarialignende. Dette gikk over i løpet av et par dager med symptomatisk behandling (antihistamin). Ved telefonisk kontakt 22.12.2011 var gjentatte hjemmeregistreringer av blodtrykket 125/65 mmHg, og hun var fortsatt kvitt symptomene øresus og hodepine. Hun fortalte at hun følte seg som et nytt menneske.

Pasient nummer 2:

Dette er en mann født i 1963 med behandlingsresistent hypertensjon fra 2004, spesielt har det vært vanskelig å kontrollere det diastoliske trykket. Han var grundig utredet for eventuell sekundær hypertensjon med CT-angiografi av nyrearterier og renografi med captopriltest uten holdepunkter for renovaskulær hypertensjon. CT binyrer, CT cerebrum, søvnregistrering, nyrefunksjon og neuroendokrine metabolitter var alle normale. Han var normalvektig. Blodtrykket var 160/105 mmHg til tross for maksimal medikamentell behandling. Han hadde vært mye plaget av bivirkninger av medikamen-

ter, og det var liten eller ingen forskjell i blodtrykk med og uten medikamenter. Det var påvist forandringer relatert til hypertensjon i øyebunn og myokard. CT hadde påvist 2 nyrearterier på venstre side og én arterie på høyre side.

Den 17.11.2011 ble det utført kate-terbasert renal denervering bilateralt. Igjen benyttet vi en 6F innfører i arteria femoralis communis høyre side, og heparin ble gitt i samme dose som ved PCI. Før ablasjonene ble det gitt intraarteriell nitroglyserin. Høyre nyrearterie var kraftig dimensjonert og glattvegget. Det ble gjort 6 ablasjoner i spiralform fra distalt mot proksimalt i høyre nyrearterie. Pasienten fikk høye doser smertestillende morfin under prosedyren, men til tross for dette opplevde han relativt mye flanksmerter. På venstre side var den største arterien kraftig dimensjonert, og her ble det gjort 5 ablasjoner fra distalt mot proksimalt i spiralform. Den andre arterien ble visuelt vurdert til å være vel 6 mm i diameter og kunne derfor behandles (grense angitt til 4 mm). Vi fikk her gjort 5 ablasjoner, men 3 ble automatisk avbrutt før de var ferdige på grunn av økende impedans og temperatur. Angiografi viste da betydelig arteriespasme i denne tynnere arterien. Dette løste seg noe med nitroglyserin intraarterielt. Bortsett fra at pasienten følte en del smerter var inngrepet ukomplisert. Innstikk i arterie ble lukket med AngioSeal™. Pasienten ble lagt på medisinsk overvåkning noen timer etter inngrepet, både på grunn av at relativt høye doser med morfin var gitt og på grunn av hypertensjonen kombinert med heparinbruk.

Neste dag var blodtrykket 140/80 mmHg. Det var ingen problemer fra innstikkstedet i lysken. Utreise var igjen dagen etter behandling, uten blodtrykksmedikasjon.

Han er telefonkontaktet flere ganger. Pasienten rapporterte vedvarende moderate flanksmerter begge sider. Han hadde også hatt et par dager med hudkløe og lett rødme etter ca. en uke, med dette gikk over av seg selv. Mer alarmerende var økende blodtrykk, til verdier høyere enn før behandling. Medikasjon mot hypertensjon ble startet opp igjen. På grunn av plagene ble det gjennomført kontroll ved UNN- Tromsø. Aktuelle blodprøver, urinprøver og CT nyrearterier

var normale. Spesielt var det ingen tegn til karskade eller nyreaffeksjon.

Ved telefonisk kontakt 22.12.2011 var blodtrykket målt gjentatte ganger ca. 140/90 mmHg, flanksmertene hadde gitt seg og han angav ingen plager. Videre kliniske kontroller er planlagt.

Diskusjon

Vi har beskrevet en ny og lovende behandlingsmetode ved behandlingsresistent hypertensjon: kateterbasert RDN. Vi rapporterer korttidsoppfølging av de 2 første pasientene som har fått denne behandlingen i Norge, ved UNN-Tromsø. Pasientene er relativt unge og var på forhånd grundig utredet og behandlet av hypertensjonsspesialister over flere år. De hadde en ekte essensiell behandlingsresistent hypertensjon. Resultatene er så langt gode for begge og illustrerer en betydelig blodtrykksrespons på denne relativt ukompliserte behandlingen.

Behandlingen er lett og rask å utføre når man er vant med invasive prosedyrer i blodkar. Det er beskrevet svært få komplikasjoner, men man må ha beredskap for behandling av hypotensjon (ofte vasovagal), blødninger og karskade. De få karskader som er beskrevet har vært behandlet med stent i nyrearterien. Ellers kan man oppleve komplikasjoner fra innstikksted som ved andre prosedyrer via femoralarterie (hematomer, pseudoaneurismer mv.). Begge våre pasienter rapporterte hudkløe og rødme ca. 1 uke etter behandlingen. Dette har vi ikke noen forklaring på, og når vi har spurt om erfaringene ved et europeisk høyvolumsenter, har svaret vært at dette var ukjent for dem. Vi får notere oss slike hendelser og se om der er en systematikk i det.

Effekten av behandlingen ser ut til å øke over tid. Man bør egentlig ikke vurdere den umiddelbare effekten, heller se hvordan situasjonen er etter et par måneder. Målet er ikke seponering eller reduksjon av medikamenter, men først og fremst tilfredsstillende blodtrykkskontroll. Vi har likevel valgt å beskrive våre to første pasienter fra første postoperative dag for å illustrere hvordan forløpet kan være. Det er uansett viktig med god oppfølging av pasientene og en individualisert behandling i forløpet. Behandlings-

responsen har vært angitt til 80-90 % i de publiserte rapportene. Noen sier responsen er lavere. Muntlige rapporter fra et senter med over 150 slike inngrep har angitt lavere behandlingsrespons. Vi tror dette delvis kan settes i sammenheng med pasientutvelgelse. Våre pasienter er relativt unge, men vi har registrert at det også foregår behandling av personer godt over 80 år ved utenlandske sentra. Sannsynligvis representerer de eldre en vanskeligere pasientgruppe å behandle. Stivhet i karsengen vil sannsynligvis fiksere hypertensjonen mer enn hos yngre. Dette og andre spørsmål omkring effekten av denne behandlingen vil vi få svar på gjennom målrettede forskningsprotokoller og felles registre i løpet av noen år.

Dersom RDN bedrer både blodtrykk og metabolsk status og kan redusere den sykdomsbelastningen man har tilskrevet hypertensjon, vil det ha store konsekvenser for valg av primær- og sekundærprofylakse for en stor pasientgruppe. Dette vil ha stor betydning både samfunnsøkonomisk og for individet.

Referanser

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004 ;43:10-7.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948-54. Erratum in: *Circulation*. 2010;121:e259.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13. Erratum in: *Lancet*. 2003;361:1060.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
6. World Health Organization (WHO). Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
7. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898-902.
8. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1749-57.
9. DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R633-41.
10. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. *Lancet*. 1953;1:403-8.
11. Illig KA, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E, Pertile T, Kieval R, Cody R. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *J Vasc Surg*. 2006;44:1213-1218.
12. Mohaupt MG, Schmidli J, Luft FC. Management of uncontrollable hypertension with a carotid sinus stimulation device. *Hypertension*. 2007;50:825-8.
13. Tordoir JH, Scheffers I, Schmidli J, Savolainen H, Liebeskind U, Hansky B, Herold U, Irwin E, Kroon AA, de Leeuw P, Peters TK, Kieval R, Cody R. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:414-21.
14. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, Mohaupt M, Kroon AA, de Leeuw PW, Schmidli J, Allemann Y, Delacretaz E. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension*. 2009;54:530-6.
15. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton

- A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-81.
16. Symplicity 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 Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9.
 17. Barajas L, Liu L, Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70:735-49.
 18. Luff SE, Hengstberger SG, McLachlan EM, Anderson WP. Distribution of sympathetic neuroeffector junctions in the juxtaglomerular region of the rabbit kidney. *J Auton Nerv Syst*. 1992;40:239-53.
 19. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-7.
 20. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann 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.