

# RENAL SYMPATISK DENERVERING - QUO VADIS?

Rune Mo, Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital

Fra første rapport om blodtrykkssenkende effekt ved resistent hypertensjon (1) har renal sympatisk denervering vært omfattet av stor interesse og entusiasme. Flere studier har vist god og vedvarende blodtrykkskontroll hos pasienter som ikke har nådd behandlingsmål ved medikamentell intervensjon (2,3). Dette har medvirket til at renal sympatisk denervering er tatt i bruk i mer enn 80 land i store deler av verden (4-6). Mange av arbeidene har vært observasjoner eller åpne studier, og det har vært et faglig behov for kontrollerte, randomiserte undersøkelser. Etter at resultatene fra slike studier nå foreligger, stilles det spørsmålsteget ved effekten av renal sympatisk denervering ved resistent hypertensjon. Arbeidet fra Elmula og medarbeidere fra Oslo universitetssykehus, Ullevål, publisert i *Hypertension* primo mars i år (7), gir holdepunkter for manglende blodtrykkseffekt ved genuin resistent hypertensjon. Den prospektive, single-blindete, randomiserte og shamkontrollerte Symplicity HTN-3-studien ble publisert i *New England Journal of Medicine* ultimo mars i år (8). I sammenligning med sham-prosedyren ga renal sympatisk denervering ingen signifikant blodtrykkreduksjon. Misforhold mellom resultatene i tidligere og aktuelle studier er ikke fullt ut forklart. Likevel er det forståelig at den innledende entusiasme har blitt avløst av faglig nøkternhet. Resultatene fra de siste studiene tilsier at rutinemessig bruk av renal sympatisk denervering ved resistent hypertensjon ikke er evidensbasert. På den annen side synes det også prematurt å forkaste en lovende teknikk som kan gi klinisk gevinst i selekterte pasienter og situasjoner. Svarene på mange uavklarte spørsmål vil kreve flere og kvalitativt gode studier.

## Historikk

Kirurgisk sympatektomi ble brukt i behandling av alvorlig hypertensjon fra 1930-tallet (9). Radikal denervering ga god effekt på

blodtrykket hos mange pasienter, men de appliserte metodene var forbundet med høy perioperativ morbiditet og mortalitet. Komplikasjoner som ortostatisk hypotensjon, anhidrose samt intestinal og urogenital dysfunksjon bidro også sterkt til at metodene ble forlatt 20-30 år senere. På den tid hadde en også fått tilgang til medikamentell behandling som ga blodtrykkreduksjon uten samme grad av bivirkninger.

På tross av 50 års utvikling av moderne farmakoterapi vil en del pasienter fortsatt ikke få tilfredsstillende blodtrykkskontroll. Rundt 10 % av den hypertensive populasjonen er rapportert å være behandlingsresistent (10). Definisjonsmessig oppnås da ikke måltrykk på tross av tre medikamenter, hvorav ett skal være et diuretikum (11). Resistent hypertensjon er en tilstand med spesielt høy kardiovaskulær risiko og gir sterk indikasjon for behandling (11).

Renal sympatisk denervering er utviklet for å angripe en viktig patofysiologisk mekanisme ved hypertensjon - renal sympatisk overaktivitet. Etter at den første beskrivelse av renal sympatisk denervering hos mennesker ble publisert i 2009 (1) har en rekke studier gitt grunnlag for å etablere prosedyren i klinisk og akademisk tjeneste. I tillegg til resistent hypertensjon har metoden vært diskutert og studert ved en rekke andre tilstander med økt sympatisk aktivitet. I den foreliggende artikkelen omhandles utelukkende forhold ved resistent hypertensjon.

## Prinsipper og teknologi

Renal sympatisk denervering er kateterbasert. *Hjerteforum* har beskrevet metoden tidligere (12). Prinsipielt tilstrebes ablasjon av sympatiske afferente og efferente nerver i nyrearterienes adventitia. Med tanke på blodtrykkregulering medvirker de sympatiske efferente nervefibrene for det første til renin-frisetting fra juxtaglomerulært apparat med aktivering av renin-angiotensin-

aldosteron systemet. For det andre innverres renale arterioler med direkte effekt på renal blodstrøm. En tredje viktig mekanisme er påvirkning av salt- og væskeretensjonen i nyretubuli. De sympatiske afferente nerver kommuniserer med sentralnervesystemet og har betydning for allmenn sympatiko-tonus. Ablasjon i nyrearteriene vil dermed kunne påvirke lokal renal sympatisk aktivitet så vel som sympatisk aktivitet generelt. På denne måten endres blodtryksreguleringen med redusert blodtrykk til følge.

Per andre halvår 2013 forelå det europeisk teknisk godkjenning for seks systemer. Fem av disse bruker radiofrekvensablasjon - Symplicity (Medtronic), EnligHTN (St. Jude Medical), Vessix Renal Denervation System (Boston Scientific), OneShot (Covidien-Maya) og Iberis System (Terumo). Det sjette systemet - PARADISE (ReCor Medical) - bruker ultralydenergi.

## Metoden er etablert ved flere norske sykehus

Via uformell elektronisk og telefonisk kontakt i siste halvdel av desember 2013 ba *Hjerteforum* om å bli orientert om aktiviteten ved de norske sykehus som har tatt opp metoden. Det første norske senteret som etablerte renal sympatisk denervering, var Universitetssykehuset Nord-Norge. I følge Terje Steigen hadde de i Tromsø så langt behandlet 22 pasienter og inkludert ytterligere tre i en egen forskningsprotokoll. Protokollen vil bli analysert i det europeiske nettverket for studier på renal sympatisk denervering - European Network for Coordinating RDN Research (ENCOReD). Ved Haukeland universitetssykehus, Bergen, informerte Einar Svarstad om at metoden også er etablert der og inkluderer pasienter i EnligHTN-protokollen. Før årsskiftet var én pasient behandlet. EnligHTN-protokollen benyttes også ved St. Olavs hospital, Trondheim, der renal sympatisk denervering er etablert i et samarbeid mellom radiologer, nefrologer og kardiologer. Ifølge Stein Hallan var sju pasienter så langt behandlet. Sverre E. Kjeldsen rapporterte at en ved Oslo universitetssykehus, Ullevål, har etablert metoden i en forskningsprotokoll og senere stoppet aktiviteten på grunn av usikker

eller manglende effekt i egne studier, se nedenfor.

## Viktige studier viste først stor, så ingen effekt av renal sympatisk denervering

Den første metodebeskrivelsen (1) ble raskt etterfulgt av studier som demonstrerte effekt og sikkerhet ved behandling av resistent hypertensjon. Symplicity HTN-1-studien, en ukontrollert proof-of-principle studie, omfattet 45 pasienter og viste et klinisk og statistisk signifikant fall i blodtrykk på 27/17 mmHg ett år etter ablasjon (2). Det ble registrert to komplikasjoner til prosedyren, én disseksjon og ett pseudoaneurisme, mens det ikke beskrives nyrearteriestenoser eller andre renale komplikasjoner. Studiepopulasjonen ble senere utvidet til 153 pasienter og fulgt videre. Etter to års oppfølging var blodtryksreduksjonen fortsatt på hele 32/14 mmHg. I samme periode ble det totalt registrert 4 prosedyrrelaterte komplikasjoner.

I den åpne Symplicity HTN-2-studien ble 106 pasienter randomisert til renal sympatisk denervering eller en kontrollgruppe (3). Etter 6 måneders oppfølging var blodtryksreduksjonen i ablasjonsgruppen 32/12 mmHg, mens det ikke kom til signifikant blodtryksfall i kontrollgruppen. Det ble ikke registrert alvorlige vaskulære eller andre komplikasjoner, ei heller betydningsfull reduksjon i nyrefunksjonen. Disse studiene bar bud om en betydningsfull blodtrykkssenkende effekt av denervering uten at metoden ga signifikante renale eller andre komplikasjoner.

Så publiserte *Hypertension* i 2013 et arbeid fra Elmula et al, Oslo universitetssykehus, Ullevål, på 6 pasienter med genuin resistent hypertensjon (13). Sentrale elementer i inklusjonen var bevitnet inntak av medikamenter samt blodtrykk målt ved 24-timers monitorering. Etter renal sympatisk denervering forble gjennomsnittlig kontorblodtrykk og ambulatorisk blodtrykk uendret opp til 6 måneder etter prosedyren. Riktignok hadde to av pasientene et signifikant fall i så vel kontorblodtrykk som ambulatorisk blodtrykk. Samme gruppe publiserte 3. mars i år en randomisert studie i *Hypertension* der 9 pasienter med terapi-

resistent hypertensjon gjennomgikk renal sympatisk denervering, mens 10 pasienter fikk optimalisert blodtrykksbehandling (7). Studien ble stoppet prematurt på grunn av manglende effekt av renal sympatisk denervering. Blodtrykksreducerende effekt var størst i gruppen som fikk optimalisert medikamentell behandling.

Symplicity HTN-3-studien er til dags dato den største randomiserte og relevant kontrollerte studien av renal sympatisk denervering ved resistent hypertensjon (8). Studien ble initiert for å overkomme de mange metodologiske svakheter i tidligere gjennomførte studier. Ved siden av observasjonsdata, manglende kontrollgrupper og åpne studier svekkes tidligere studier også av usikre blodtrykksestimater basert på kontormålinger. Symplicity HTN-3 var prospektiv, single-blind, randomisert og sham-kontrollert. Blodtrykket ble målt ved så vel konvensjonelle som ambulatoriske metoder. Studien inkluderte totalt 535 pasienter med resistent hypertensjon i aldersgruppen 18-80 år. Pasientene ble randomisert i en 2:1-ratio til renal sympatisk denervering eller en sham-prosedyre. Etter 6 måneders observasjon var det ikke signifikant forskjell i systolisk blodtrykkreduksjon i ablasjonsgruppen ( $14 \pm 24$  mmHg) sammenlignet med sham-gruppen ( $12 \pm 26$  mmHg). Allerede den 9. januar i år gikk det ut en pressemelding som redegjorde for manglende effekt (<http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&ID=1889335&highlight>). Artikkelen ble offentliggjort i *New England Journal of Medicine* 29. mars i år (8).

## Fra entusiasme til nøkternhet

I en redaksjonell kommentar i *New England Journal of Medicine* 10. april 2014 vurderer Messerli og Bangalore status for renal sympatisk denervering ved resistent hypertensjon (14). Forfatterne tar utgangspunkt i den umiddelbare entusiasme som oppstår ved publikasjon av de første, lovende resultater. I fremtredende miljøer ga entusiasmen grobunn for at ikke bare resistent hypertensjon, men også hypertensjon i sin alminnelighet kunne behandles ved renal sympatisk denervering (15). I tillegg ble det

sett et potensiale for behandling av andre tilstander som preges av høy sympatikusaktivitet. Diabetes mellitus, hyperinsulinemi, arytmier, hjertesvikt og kronisk nyresykdom ble sett på som mulige terapeutisk mål for renal sympatisk denervering. Men nå synes altså de siste studiene «å ha stoppet toget» (14). Gruppeforskjellene i Symplicity HTN-3 var beskjedne 2 mmHg i kontorblodtrykk (n.s.) og knappe 2 mmHg i ambulatorisk systolisk blodtrykk (n.s.) (8). I studien fra Oslo universitetssykehus, Ullevål, kom renal denervering dårligere ut enn optimalisert medikamentell behandling (7). Også i en nylig publisert oversikt over resultater fra 10 europeiske senter var effekten av renal sympatisk denervering mindre effektiv enn aktiv medikamentell behandling (16). Ikke uventet er entusiasmen avløst av nøkternhet.

## Hvorfor viser de siste studiene andre resultater enn de innledende?

Den viktigste forklaringen til at den siste studien i Symplicity-programmet ikke reproducerer resultatene i de to første, er sannsynligvis inklusjonen av en reell kontrollgruppe. Sham-prosedyren tilsvarer placebo i kontrollerte medikamentstudier. Ved en sham-prosedyre reduseres placeboeffekten som er dokumentert og diskutert i andre studier på renal sympatisk denervering (7,16). Videre kan graden av medikamentell kontroll ha påvirket resultatene i tidligere studier. Det er velkjent at medikamentell etterlevelse kan være begrenset i hypertensjonspopulasjoner. En studie på 84 pasienter som i gjennomsnitt tok fem blodtrykks-reducerende medikamenter, fant ikke målbare medikamentnivåer i blod hos en tredjedel av pasientene, og opp mot to tredjedeler ble vurdert som non-compliant (17). I Symplicity HTN-2 var det ikke lagt stor vekt på medikamentinntak. Muligheten er til stede for at pasienter som gjennomgikk ablasjon, hadde større grad av medikamentell kontroll enn pasienter i kontrollgruppen. Dette understreker behovet for kontrollert medikamentinntak i studiene. Forklaringen på den tilsynelatende store blodtrykkseffekten av renal sympatisk denervering kan altså være placebobetinget så vel som forårsaket av manglende kontroll på medikamentinn-

tak (18) På den annen side kan manglende effekt av renal sympatisk denervering i Symplicity HTN-3 være forårsaket av inkomplett ablasjon. Ettersom det ikke foreligger markører for denervering, er det usikkert hvor godt pasientene ble abladert. Prosedyren var den samme i denne studien som i de to første. Likevel krever metoden læring og øvelse, og et relativt lavt antall pasienter per senter vil kunne gi dårligere ablasjonsresultat. Andre systemer med elektroder som foretar multiple ablasjoner, kan tenkes å gi mer effektiv denervering.

I Symplicity HTN-3 sees en parallell blodtrykksreduksjon i så vel ablasjonsgruppen som sham-gruppen. Blodtrykket falt mindre i ablasjonsgruppen enn ved tidligere studier, mens det var et større fall i kontrollgruppen. I sum ble da forskjellen mellom gruppene mindre. Hvorfor blodtrykket endret seg annerledes enn i de tidligere studiene, er ikke fullt ut forklart. Muligvis kan den medikamentelle strategi ha hatt betydning. Mellom annet ble det ble brukt mer spironolakton i Symplicity HTN-3.

Nevneverdig er også de store variasjoner i respons i mange studier på renal sympatisk denervering (16). Eksempelvis var blodtrykksendringen i Symplicity HTN-2 mellom -78 og 14 mmHg i denerveringsgruppen og mellom -43 og 41 mmHg i kontrollgruppen (3). Dette genererer spørsmål om prosedyren, på tross av nøytrale gjennomsnittresultater i Symplicity HTN-3, kan være effektiv i utvalgte pasienter med økt sympatisk aktivitet. Endelig kan statistiske effekter som *regression-towards-the-mean* påvirke resultatene.

Et vesentlig klinisk poeng er at kun et begrenset antall pasienter synes aktuelle for renal sympatisk denervering. Streng inklusjon av pasienter til prosedyren har vært en overordnet anbefaling helt fra metoden ble lansert. I det siste arbeidet fra Oslo universitetssykehus, Ullevål, ble 65 pasienter med diagnostisert resistent hypertensjon vurdert for inklusjon, mens bare 19 pasienter tilslutt ble vurdert som genuint resistent hypertensive og kunne inkluderes. I Symplicity HTN-3 ble 1441 pasienter vurdert, hvorav 535 endelig kunne inkluderes. Viktige årsaker til eksklusjon, var tidligere ikke erkjent sekundær hypertensjon og medikamentell non-compliance (7,8).

## Hvor går veien videre?

På grunn av resultatene i Symplicity HTN-3 er også Symplicity HTN-4 stoppet, så også HTN-India og HTN-Japan (19). Også andre forskningsprogrammer har avvventet resultatene fra Symplicity HTN-3. I en kommentar som er publisert elektronisk i *The Journal of Biomedical Research* 27. februar i år (19), presiseres behovet for videre studier utformet og ledet av vitenskapsfaglige miljøer. Kvalitativt gode studier vil kunne belyse gode indikasjoner for renal sympatisk denervering i resistent hypertensjon, slik at den aktuelle debatten ikke fører til at en mulig lovende teknikk blir avskaffet. Muligheten er ikke utelukket for at en strengt selektert gruppe pasienter kan profitere på ablasjon. Den omtalte og ferske redaksjonelle kommentaren i *New England Journal of Medicine* (14) konkluderer i samme ånd - tiden har kommet for å bla videre til neste side i historien om renal sympatisk denervering, men det er ikke betimelig å lukke boka for godt!

## Referanser

1. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-934
2. 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
3. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-1909
4. Bhatt DL, Bakris GL. The promise of renal denervation. *Cleve Clin J Med* 2012;79:498-500
5. Thukkani AK, Bhatt DL. Renal denervation therapy for hypertension. *Circulation* 2013;128:2251-2254
6. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, et al. Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension: a contemporary synopsis and future implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:184-197
7. Elmula F, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension.

- Hypertension 2014 March 3 [Epub ahead of print].
8. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-1401
  9. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet*.1953;1:403-8.
  10. De la Sierra, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:1195-1201.
  11. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34; 2159-2219.
  12. Steigen T & Toft I. Korttidsoppfølging av de første pasientene behandlet med kateterbasert renal denervering i Norge. *Hjerteforum* 2012; 1:44-49.
  13. Elmula F, Hoffmann P, Fossum E et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2013; 62: 526-532.
  14. Messerli F & Bangalore S. Renal Denervation for Resistant Hypertension? *N Engl J Med* 2014; 370:1454-1457.
  15. Radio waves to kidneys lower persistent high blood pressure. Press release of the American Heart Association, Dallas, December 17, 2012
  16. Persu A, Jin Y, Azizi M et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* 2014; 28:150-6.
  17. Ceral J, Habrdova V, Vorisek v et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res* 2011; 34: 87-90.
  18. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Oparil S, Hedner T. Blood pressure lowering effect of renal sympathetic denervation or placebo? - building expectations for Symplicity-HTN-3. *Blood Pressure* 2013. 22:279-281.
  19. Staessen J, Jin Y, Persu A. Symplicity HTN-3 results to be announced : a mystery or a story foretold ? *The Journal of Biomedical Research* 2014. doi: 10.7555/JBR.28.20140026.