

# Renal denervering har hamnat i träda

## Pågående studier kan ge besked om metodens plats i terapiarsenalen



**JONAS SPAAK**, med dr, specialistläkare, hjärtkliniken, Danderyds sjukhus; vetenskaplig sekreterare, Svenska arbetsgruppen för renal denervering inom Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin ([www.hypertoni.org](http://www.hypertoni.org)) [jonas.spaak@ki.se](mailto:jonas.spaak@ki.se)

Hypertoni räknas av WHO som det globalt största hotet mot hälsa [1]. Underdiagnostik och underbehandling är mycket vanligt, trots att diagnosen är lätt att ställa och behandlingen billig. Alternativa metoder att behandla hypertoni skulle kunna vara av stort kliniskt värde.

Renal denervering lanserades med en kanske naiv och optimistisk övertro att interventionen skulle bota sjukdomen hypertoni, men har nu med rätta tagit ett par steg tillbaka till mindre studier kring metodens roll och effektivitet i stort.

Ökad aktivering av det sympatiska nervsystemet ses inte bara vid terapiresistent hypertoni, utan är också obligat vid hjärtsvikt och njursvikt och vanligt vid sömnapné, obesitas, förmaksflimmer och annan hjärt-kärlsjukdom. Ett flertal studier av renal denervering pågår nu inom dessa områden.

### Hypertonibehandling på 1940-talet

Redan i tidiga stadier av hypertoni ses reduktion av njurbloflödet som medieras av efferenta sympatiska nervfibrer till i stort sett alla delar av njurens cirkulation [2]. Den sympatiska innervationen påverkar både resistans, reninfrisättning och natriumreabsorption [2]. Vid svårare hypertoni sker parallellt ökad aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet [3].

Detta har varit känt sedan länge, och redan på 1940-talet behandlade man svår hypertoni vid tex preeklampsi genom att kirurgiskt skära av sympatiska gränssträngen i buken [4]. Behandlingen var mycket effektiv avseende blodtryck, men gav en rad biverk-

ningar som svår ortostatism, impotens och ofta inkontinens, varför metoden övergavs när effektiva blodtrycksmediciner väl blev tillgängliga.

### Tilltalande fysiologiskt koncept

Att selektivt åstadkomma renal sympatisk denervering är ett tilltalande fysiologiskt koncept för att behandla högt blodtryck.

Två tidigare randomiserade och tre icke-randomiserade studier låg till grund för den initialt mycket optimistiska synen på renal denervering. Dessa studier var öppna, med uppföljningstid som varierade mellan 3 och 6 månader.

Samtliga studier rapporterade en påtaglig sänkning av mottagningsblodtryck (systoliskt 22–31 mm Hg och diastoliskt 8–12 mm Hg) [5].

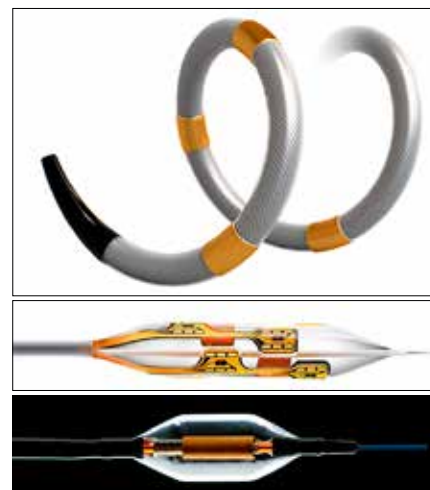
### HTN-3 – studie med svagheter

För att godkänna metoden i USA krävde den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) en randomiserad blindad studie (HTN-3) som jämförde metoden med sk skeningrepp [6].

HTN-3 var designad att visa att renal denervering skulle medföra 10 mm Hg lägre systoliskt mottagningsblodtryck än placebo (»superiority«-analys), vilket misslyckades. Man såg en sänkning om 14,7 mm Hg i gruppen som behandlades med renal denervering och en sänkning om 11,7 mm Hg i placebogruppen.

Även om detta är den hittills bästa studien som genomförts, är den liten (535 patienter randomiserades) i förhållande till läkemedelsprövningar vid hypertoni och genomfördes på ett inte helt optimalt sätt.

Dessutom genomfördes mer än 50 procent av alla ingrepp av interventionister med mycket begränsad erfarenhet av renal denervering ( $\leq 2$  ingrepp). Likaså krävdes bara 2 veckors stabil läkemedelsbehandling före inklusion, och 40 procent av patienterna ändrade medicineringen under uppföljningen. Det är också troligt att följsamheten till läkemedel



**Figur 1.** Nya katetrar som används i de tre pågående studierna av renal denervering vid lindrig hypertoni. Överst: Medtronic Spyral 4-polig RF-kateter (pressbild från Medtronic Inc). Mitten: Vessix V2 RF-kateter (pressbild från Boston Scientific Inc). Nedst: ReCors Paradise-ultraljudskateter med vattenkylning av endotel (pressbild från ReCor Medical Inc).

ökade efter ingreppet, vilket dels förklarar blodtryckssänkningen också i placebogruppen, dels gjorde studien underdimensionerad.

Storleksordningen på den icke-signifikanta blodtryckssänkningen jämfört med placebointervention är samtidigt i nivå med den man kan förvänta sig av ett enskilt läkemedel [7].

### HTN-3-studien har lett till paus

Att patienter med just terapiresistent

### SAMMANFATTAT

**Kateterbaserad renal denervering** introducerades 2009 för behandling av terapiresistent hypertoni, och icke-blindade studier visade på kraftig blodtryckssänkande effekt.

**En skeninterventionskontrollerad studie**, HTN-3, som publicerades 2014 visade dock inte någon fördel för renal denervering. Därefter har användandet av ingreppet på många håll avstannat.

**Studien har dock flera svagheter**, och eftersom renal denervering vilar på en gedigen fysiologisk grund är det motiverat att fortsätta med studier inom hypertoni och annan hjärt-kärlsjukdom som hjärtsvikt och förmaksflimmer.

»Metoden vilar dock på en gedigen fysiologisk grund, varför det är väl motiverat att fortsätta med planerade studier och följa upp långtidseffekterna...«

hypertoni är den grupp som skulle svara bäst på renal denervering är inte heller fastställt. Kommande studier fokuserar i stället på lindrig hypertoni och genomförs gentemot skeningrepp på läkemedelsfria patienter; dessa bör kunna ge oss besked om huruvida renal denervering sänker blodtryck.

I Sverige har drygt 250 patienter genomgått renal denervering på universitetssjukhus i alla regioner. Efter det att HTN-3-studien publicerats, utan att påvisa någon fördel för renal denervering, har man vid många sjukhus tagit en paus.

Metoden vilar dock på en gedigen fysiologisk grund, varför det är väl motiverat att fortsätta med planerade studier och följa upp långtidseffekterna på ett strukturerat sätt via Svenska registret för renal denervering.

### Tilltalande också vid hjärtsvikt

Hjärtsviktpatienter har påtagligt ökad sympatikusaktivitet. Initialt trodde man att detta var en konsekvens av hjärtsvikten i sig, men under 1970-talet började man förstå att den neurohormonella aktiveringen ofta utvecklas tidigt i förloppet och är en del av själva sjukdomsprocessen.

Detta koncept leddes som bekant i bevis av flera kardiologer i Göteborg under 1970–1990-talen, vilka trots stort motstånd lyckades genomföra en rad studier som etablerade betablockerarnas plats i behandlingen av hjärtsvikt.

Konceptuellt är således renal denervering vid hjärtsvikt mycket tilltalande med potentiell minskning av den patologiska neurohormonella aktiveringen. Eftersom ingreppet till skillnad från läkemedel är irreversibelt, är säkerhetsaspekten ytterst viktig. De två stora orosmomenten är dels den blodtrycks-sänkande effekten, dels påverkan på njurfunktionen.

Det finns enstaka rapporter där patienter med hjärtsvikt framgångsrikt genomgått renal denervering utan ovanstående komplikationer [8]. Det pågår nu flera mindre studier av renal denervering vid hjärtsvikt. Ingen är stor nog för att analysera utfallsmått, utan fokuserar på säkerhetsaspekten. Den studie som ligger närmast resultat är den av Medtronic sponsrade Symplivity HF (NCT 01392196), vilken nyligen avslutat inklusionen av totalt 40 patienter och där resultat förväntas inom kort.

### Teknikutvecklingen har varit markant

När man började utföra renal denerve-

ring var man orolig för komplikationer som njurartärstenos och njursvikt, varför man initialt abladerade på max 6 punkter i spiralform i varje njurartär. Detta har visat sig fungera väl, och nästan inga fall av njurartärstenos kan kopplas till interventionen. Man var också orolig för att njurarna snabbt skulle reinnerveras när nerverna växer ut igen, vilket de gör, åtminstone hos får [9].

Det verkar dock som om den blodtryckssänkande effekten man sett i de öppna studierna kvarstår åtminstone några år, även om långtidsdata begränsas till ett fåtal patienter [10]. Mycket tyder i stället på att man hittills åstadkommit en alltför liten denervation. Det finns i dag inget mått på effektiv denervering, utan denerveringen sker i blindo.

Nyligen publicerades en intressant konceptstudie där man stimulerade i njurartären med elektricitet och mätte respons i systemiskt blodtryck i samband med ingreppet [11].

Kanske kommer framtidens katetrar att ha en liknande funktion inbyggd? När det gäller katetrarna har det i övrigt skett en markant teknikutveckling, från den första som denerverar med radiofrekvens punkt för punkt till dagens multielektroder, vattenkylda ultraljudselektroder och de senaste alkoholablationselektroderna (Figur 1).

### Resultat väntar

Renal denervering är en säker metod med potential till betydande klinisk effekt hos flera patientgrupper, även om långtidsdata saknas. Det behövs fortsatta studier av metodens värde, och en rad prövningar pågår som inom en snar framtid kommer att belysa behandlingens eventuella plats.

Renal denervering bör också fortsättningsvis övervägas för patienter med mycket hög kardiovaskulär risk och som uppfyller kriterierna för terapiresistent hypertoni där optimerad medicinsk behandling inte medför blodtryckskontroll. Renal denervering bör då göras inom ramen för studier och med strukturerad uppföljning via Svenska registret för renal denervering.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Kahan T, Carlberg B, Nilsson PM. Hypertoni är största hotet mot global hälsa. Ger ökad risk för framför allt hjärt-kärlsjukdom, demens och njursjukdom. Läkartidningen. 2013;110:CCAF.
2. Katholi RE. Renal nerves in the pathogenesis of hypertension in experimental animals and humans. Am J Physiol. 1983;245:F1-14.
3. Johansson M, Elam M, Rundqvist B, et al. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. Circulation. 1999;99:2537-42.
4. Peet MM. Results of bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy for arterial hypertension. N Engl J Med. 1947;236:270-7.
5. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Circulation. 2013;128:132-40.
6. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370:1393-401.
7. Sundström J, Arima H, Jackson R, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;162:184-91.
8. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. Int J Cardiol. 2013;162:189-92.
9. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, 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; 65:393-400.
10. 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;35:1752-9.
11. Gal P, de Jong MR, Smit JJ, et al. Blood pressure response to renal nerve stimulation in patients undergoing renal denervation: a feasibility study. J Hum Hypertens. 2015;29:292-5.

### SUMMARY

Catheter-based renal denervation is an intervention where an ablation catheter is inserted through the femoral artery into the renal artery, and using different technologies, usually radio frequency, the sympathetic nerve fibers running along the vessel wall are destroyed. The method was introduced in 2009 to treat therapy-resistant hypertension, and non-blinded studies showed a significant blood-pressure lowering effect. The sham-controlled study HTN-3 that was published in April 2014, was neutral, leading to a general halt in the use of the procedure. However, the HTN-3 study has several weaknesses, and since the renal denervation method is based on a firm physiological understanding, it is motivated to continue with studies in hypertension and other cardiovascular diseases such as heart failure and atrial fibrillation.