

Kateterbaserad renal denervering: ny metod vid resistent hypertoni

Betydande blodtrycksminskning, visar initiala erfarenheter av ingreppet

BENGT RUNDQVIST, docent, överläkare, VO kardiologi
 bengt.rundqvist@vgregion.se
SEBASTIAN VÖLZ, leg läkare, VO kardiologi
KARIN MANHEM, docent, överläkare, VO medicin
HANS HERLITZ, professor, över-

läkare, VO medicin
INGER HARALDSSON, specialistläkare, VO kardiologi
BERT ANDERSSON, docent, överläkare, VO kardiologi; samtliga Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Högt blodtryck och följd tillstånd som stroke, hjärtinfarkt och hjärtsvikt utgör ett gigantiskt och ökande folkhälsoproblem världen över. I Sverige uppskattas prevalensen av hypertoni till 27 procent i den vuxna befolkningen [1]. Risken för kardiovaskulär död är kopplad till graden av blodtrycksstegring [2].

Trots tillgång till en numera omfattande läkemedelsarsenal anses endast 30 procent av patienterna med hypertoni uppnå behandlingsmålen i Sverige [1]. Orsaken till detta är multifaktoriell och inkluderar suboptimal farmakologisk behandling, bristande behandlingsföljksamhet och obehandlad sekundär genes till hypertenin. En okänd men sannolikt betydande andel, 9–13 procent [3], av patienterna med högt blodtryck har resistent hypertoni, dvs blodtryck $\geq 140/90$ mm Hg trots behandling med minst tre antihypertensiva läkemedel, varav ett diuretikum.

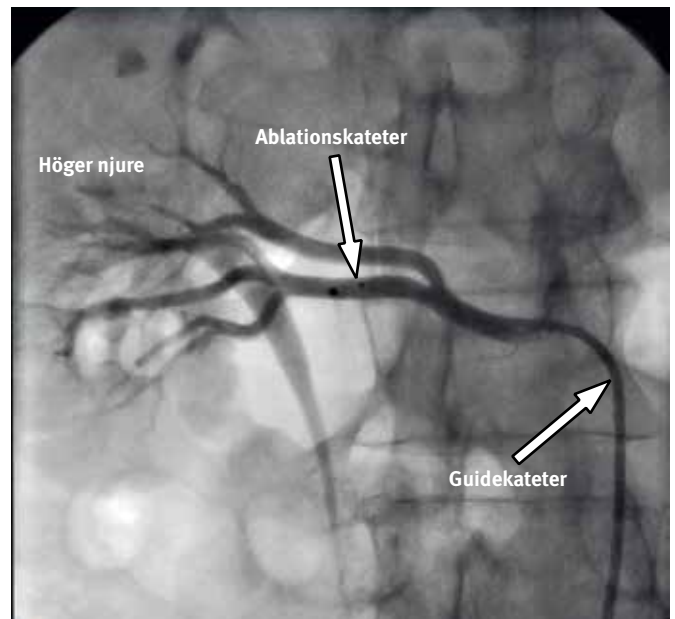
Njuren och blodtrycksregleringen

Sympatiska nervsystemets betydelse för blodtrycksregleringen var tidigt känd, och redan på 1920-talet beskrevs kirurgisk sympatektomi som behandling vid hypertoni [4]. Denna metod fick genomslag under 1940- och 1950-talen men slutade användas i och med utvecklingen av farmakologisk blodtrycksbehandling, där antiadrenerga läkemedel intog en central roll.

Njuren och dess sympatiska nerver har en viktig roll i blodtrycksregleringen. Djurexperimentella studier under 1970- och 1980-talen kunde visa att renal denervering i ett flertal olika djurmodeller sänkte blodtrycket eller förhindrade uppkomsten av hypertoni [5]. Senare studier har visat att patienter med hypertoni har ökad renal sympatisk nervaktivitet [6]. Även njurarnas afferenta nervsignaler kan ha betydelse vid högt blodtryck genom centrala effekter som medför ökad sympatisk nervaktivitet till hjärtat och muskelkärlbädden [7, 8]. Orsakerna till primär hypertoni är sannolikt mångfacetterade, och betydelsen av olika mekanismer, såsom sympatiska nervsystemet, renin-angiotensinsystemet och eventuellt saltberoende, är fortfarande under debatt.

Metod för selektivt minskad njursympatisk nervaktivitet

Nyligen har en endovaskulär kateterbaserad metod utvecklats för att selektivt minska den njursympatiska nervaktiviteten. Metoden introducerades 2009 och baseras på kateterburen tillförsel av värmeenergi (radiofrekvensablation) mot njurarnas sympatiska nervfibrer, som är lokaliserade i njurartärernas kärlvägg. Metodens säkerhet och effekt på blodtrycket hos patienter med resistent hypertoni har undersökts och utvärderats i två internationella multicenterstudier. Ob-



Figur 1. Renal angiografi används för positionering av ablationskatetern.

servationsstudien Symplicity HTN-1 visade efter två års uppföljning en systolisk blodtrycksreduktion på 20–40 mm Hg. I en randomiserad men oblindad studie, Symplicity HTN-2, bekräftades dessa resultat. Blodtrycket i behandlingsgruppen sänktes i genomsnitt med 32 mm Hg systoliskt och 12 mm Hg diastoliskt vid uppföljning sex månader efter ingreppet. Blodtrycket i kontrollgruppen förblev oförändrat [9, 10].

Sedan 2010 har mer än 2 000 patienter med terapiresistent hypertoni genomgått endovaskulär renal denervering i Euro-

SAMMANFATTAT

Trots tillgång till en omfattande läkemedelsarsenal anses endast 30 procent av patienterna med hypertoni uppnå behandlingsmålen i Sverige.

Njuren och dess sympatiska nerver spelar en avgörande roll för blodtrycksregleringen.

En endovaskulär kateterbaserad metod har utvecklats för att selektivt minska den njursympatiska nervaktiviteten.

Under perioden april 2011–april 2012 har 22 patienter med terapiresistent hypertoni behandlats med kateterbaserad radiofrekvensablation av njurens sympatiska nerver, renal denervering, på Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Ingreppet förefaller säkert och är relativt enkelt att utföra.

Inga skador har uppstått i samband med proceduren. Under uppföljningsperioden har inga biverkningar rapporterats och ingen påverkan på njurfunktionen.

En månad efter ablationen observerades en betydande minskning av viloblodtrycket (i medel 22 mm Hg systoliskt och 7 mm Hg diastoliskt) med ytterligare reduktion tre månader efter ingreppet.

Framtida studier kommer att visa metodens potential och belysa dess effekt och nytta i olika patientgrupper.

pa. Denna nya behandlingsmetod har vi introducerat på Sahlgrenska universitetssjukhuset inom ramen för ett forsknings- och utvecklingsprojekt. Hittills har 22 patienter behandlats.

METOD

Under perioden april 2011–april 2012 har 22 patienter med terapieresistent hypertoni behandlats med kateterbaserad radiofrekvensablation av njurartärer, renal denervering, på Sahlgrenska universitetssjukhuset (Tabell I).

Patienterna

Patienter med primär hypertoni (viloblodtryck $\geq 140/90$ mm Hg) trots behandling med minst tre antihypertensiva läkemedel inkluderades. Viloblodtrycket kontrollerades och bekräftades vid 24-timmars blodtrycksmätning (Spacelabs) inför ingreppet i samtliga fall. Exklusionskriterier var sekundär hypertoni, hemodynamiskt relevant klaffel, känd njurartärstenos, nedsatt njurfunktion (eGFR < 45 ml/min/1,73 m²), bristande ordinationsföljsamhet, genomgången stentning i aorta abdominalis eller arteria renalis och diabetes mellitus typ 1.

Patienterna rekryterades inom hjärtsektionen eller från sjukhusets hypertoniavdelningar. Njurartärdoppler utfördes som rutin för att utesluta stenoser, och i enskilda fall utökades utredningen avseende andra former av sekundär hypertoni. Patienterna informerades noggrant om det planerade ingreppet. Uppföljning skedde hos sjuksköterska efter fyra veckor och klinisk kontroll hos läkare efter cirka tre månader. Vid återbesöket kontrollerades blodtryck samt urin- och blodprov (blodstatus, elektrolytstatus, NT-proBNP, albumin-kreatininkvot i urin). 24-timmars blodtrycksregistrering utförs rutinmässigt efter sex månader (7/10 patienter). För att dokumentera metodens effekt och säkerhet inkluderades patienterna i ett lokalt kvalitetsregister.

Proceduren

Interventionen utförs på ett av våra kateteriseringslaboratorier. Proceduren inleds med angiografi av bukaorta för att värdera om kärlanatomien är lämplig för kateteringrepp. Med hjälp av en 6F-guidekateter (renal double curve, RDC, eller en sk left internal mammary artery-kateter, LIMA) angiograferas därefter njurartärerna selektivt (Figur 1). Via guidekatetern manövreras ablationskatetern (Symplicity). Med hjälp av ett instrument i kateterns proximala ände är Symplicity-kateterns spets styrbar både horisontellt och vertikalt.

En ablation innebär två minuters applikation av radiofrekvensenergi. Fyra till sex ablationer utförs i varje njurartär. Ablationerna appliceras med minst 5 millimeters mellanrum, jämnt fördelat runt kärlets cirkumferens. Själva ablationen medför visceral abdominell smärta, och vid vår klinik sederas och smärtlindras patienterna med propofol och ett kortverkande fentanylderivat (remifentanyl). Efter avslutad procedur flyttas patienten till vårdavdelning och skrivs ut efter en natts observation. Patienten fortsätter efter utskrivning med oförändrad blodtrycksmedicinering.

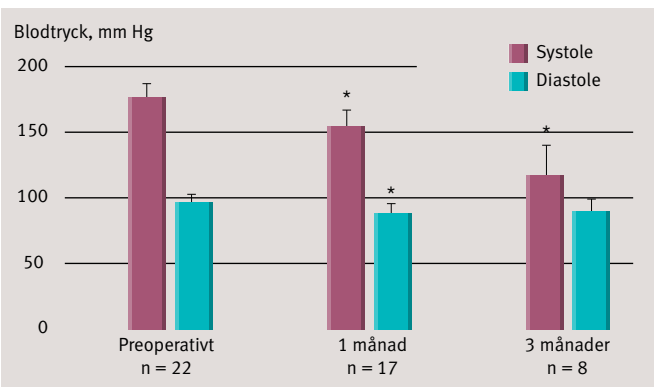
RESULTAT

Vi presenterar här resultaten för de första 22 patienter som vi behandlat. Patientkaraktäristika är listade i Tabell I. Ingreppet tog i genomsnitt 96 ± 6 minuter (medel \pm SD). I medeltal sex ablationer utfördes på varje sida. Viloblodtrycket vid uppföljning efter en månad hade i genomsnitt sjunkit med 22 mm Hg systoliskt ($P < 0,05$) och 7 mm Hg diastoliskt ($P < 0,05$) (Figur 2). Viloblodtryck en månad efter ingreppet var 155 ± 24 mm Hg systoliskt och 89 ± 15 mm Hg diastoliskt.

Vid tre månaders uppföljning observerades ytterligare sänkning av viloblodtrycket, som nu var 139 ± 19 mm Hg systoliskt och 89 ± 12 mm Hg diastoliskt. Inga allvarliga kompli-

TABELL I. Patientkaraktäristika (n = 22). eGFR = estimerad glomerulär filtrationshastighet enligt Cockcroft–Gault.

Ålder, år	62 \pm 10*
Kön, kvinnligt	11
BMI	30 \pm 5
Duration av hypertoni, år	15 \pm 11
Viloblodtryck systoliskt, mm Hg	177 \pm 25
Viloblodtryck diastoliskt, mm Hg	95 \pm 17
24-timmars blodtrycksmätning systoliskt, mm Hg	161 \pm 17
24-timmars blodtrycksmätning diastoliskt, mm Hg	89 \pm 12
Antal blodtrycksläkemedel	4 \pm 1
eGFR, ml/min/1,73 m ²	96 \pm 33
* Medelvärde \pm SD	



Figur 2. Viloblodtryck före renal denervering och vid en och tre månaders uppföljning. * $P < 0,05$ parat t-test (95 procents konfidensintervall).

kationer noterades under procedurerna. En patient visade sig ha en 40-procentig njurartärstenos, och fyra ablationer utfördes distalt om stenosen. Två patienter utvecklade under proceduren njurartärspasm, som hos en patient kvarstod trots nitroglycerininjektion och dokumenterades även vid kontrollangiografi efter 30 minuter. Vid kontrollundersökning med njurartärdoppler dagen därpå sågs dock inga tecken till signifikant njurartärstenos. Uppföljning har visat bibehållen god njurfunktion och sänkt viloblodtryck.

Under uppföljningsperioden har inga procedurrelaterade skador observerats. Klinisk kontroll har varit anmärkningsfri vid uppföljande läkarbesök. Såvitt vi vet har ingen av patienterna ändrat medicinering sedan ingreppet. En patient uteblev från läkarbesök, och en patient har under uppföljningsperioden drabbats av en mindre cerebral infarkt samt en episod av läkemedelsutlöst hyponatremi, vilket föranledde utsättning av bl a Salures (bendroflumetiazid). Inga signifikanta förändringar av njurfunktionen har noterats; eGFR beräknades med Cockcroft–Gaults formel före ingreppet till 96 ± 33 ml/min/1,73 m² och vid uppföljningen till 94 ± 29 ml/min/1,73 m² ($P = ns$).

DISKUSSION

Våra erfarenheter och resultat av kateterbaserad renal denervering som behandling för resistent hypertoni är jämförbara med resultaten i hittills publicerade studier. Ingreppet förefaller säkert och är relativt enkelt att utföra på sedvanligt kateteriseringslaboratorium för angiografi av personal som är väl förtrogen med endovaskulära interventioner.

Betydande minskning av viloblodtrycket

Inga skador har uppstått i samband med proceduren, och inga biverkningar har rapporterats under uppföljningsperioden.

Vi fann ingen påverkan på njurfunktionen. Vid uppföljning 1–3 månader efter ingreppet observerades en betydande minskning av viloblodtrycket. Blodtryckssänkningen är likvärdig med resultaten i Symplicity HTN-1 och 2. Effekten på blodtrycket kan förväntas accentueras ytterligare fram till cirka sex månader efter ingreppet. Patientpopulationen i Symplicity HTN-1 uppvisade maximal effekt ett halvt år efter ingreppet. Blodtrycksnivåerna stabiliserades därefter (HTN-1). Ablationen har inga akuta effekter på vare sig blodtryck eller hjärtfrekvens, men blodtryckssänkning noteras oftast efter en månad.

Den dokumenterade blodtryckssänkningen ger stöd för att njurens sympatiska nerver är av betydelse vid svår hypertoni. Ingreppet medför en termisk skada på både efferenta och afferenta nervfibrer men resulterar sannolikt inte i en fullständig denivering. Genom att den renala efferenta sympatiska nervaktiviteten reduceras minskar salt-vattenretentionen och reninfrisättningen från njurarna, vilket har en blodtryckssänkande effekt. Den afferenta delen av sympatiska nervsystemet i njuren stimulerar via centrala mekanismer, bl a muskelsympatisk nervaktivitet, vilken i sin tur påverkar den systemvaskulära resistensen. Båda mekanismerna spelar en roll vid blodtrycksregleringen, men det är oklart vilken av dem som har störst betydelse för den blodtryckssänkande effekten.

Oklart hur länge blodtryckssänkningen kvarstår

Det är ännu okänt hur länge blodtryckssänkningen kvarstår efter ablationen. Data från ett begränsat antal patienter finns upp till två år efter behandling, och under denna period har det uppnådda blodtrycksvärdet efter sex månader legat på en stabil nivå [10]. Det är även oklart om det på sikt sker en lokal reinnervation av sympatiska nervfibrer efter proceduren. Utifrån djurstudier finns det hållpunkter för att den afferenta delen inte reinnerveras. Eventuell reinnervation, som vi aktivt studerar, kan ha betydelse för behandlingens långtidseffekter.

Kvarstående frågor

Patienter med terapiresistent hypertoni intar dagligen flera läkemedel som kan påverka livskvaliteten och potentiellt ge allvarliga biverkningar. Kan renal denivering på sikt minska läkemedelsbördan? I både Symplicity HTN-1 och HTN-2 beskrivs individer som har kunnat minska antalet läkemedel, men i övrigt saknas data här. Blodtryckseffekten och metodsäkerheten har varit i fokus i hittills publicerade, relativt små, studier.

Renal denivering medför en minskning av blodtrycket,

»Blodtryckssänkningen är likvärdig med resultaten i Symplicity HTN-1 och 2.«

men effekterna på kardiovaskulär mortalitet/morbiditet och stroke är inte kända. Dessa frågeställningar måste besvaras i framtida studier. Patienter som inte uppnår målblodtryck, trots läkemedelsbehandling, har en markant ökad risk för sena komplikationer. Denna risk minskar sannolikt betydligt om blodtryckssänkningen efter ingreppet kvarstår över längre tid. En nyligen publicerad studie kunde även visa att renal denivering medför regress av vänsterkammarhypertrofi, som är en viktig prognostisk variabel [12].

Resistent hypertoni är ofta associerad med komorbiditet, som metabola syndromet, diabetes mellitus och sömnapné-syndrom. Undersökningar har visat att det kan finnas positiva effekter av renal denivering även på associerade sjukdomar. Mahfoud et al redovisade nyligen signifikant förbättrad glukosmetabolism hos patienter med terapiresistent hypertoni och diabetes mellitus typ 2 efter renal denivering [13]. En annan forskargrupp undersökte effekten av renal denivering på patienter med sömnapné-syndrom och terapiresistent hypertoni. Man fann en signifikant förbättring av patienternas apné-hypopnéindex [14]. Internationellt pågår även studier av renal denivering vid kronisk hjärt- och njursvikt, tillstånd som bl a kännetecknas av ökad renal sympatisk nervaktivitet.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis förefaller endovaskulär kateterbaserad renal denivering vara en enkel och säker metod som visar lovande effekter på blodtrycket hos patienter med resistent hypertoni. Kostnaden för ingreppet uppgår till ca 78000 kronor. Innan en mer allmän introduktion av denna intervention kan motiveras bör resultaten av flera pågående större kliniska internationella studier inväntas. Dessa kommer att kartlägga metodens potential och belysa dess effekt och nytta i olika patientgrupper. Tills vidare bör metoden införas under kontrollerade former på ett begränsat antal större centra med tillgång till relevant multidisciplinär expertis.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Engelsk sammanfattning Läkartidningen.se
Medicinsk kommentar sidan 76

REFERENSER

- Lindholm LH, Agenäs I, Carlberg B, et al. Mätligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: SBU; 2004. SBU-rapport nr 170.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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(9349):1903-13.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011; 57(6):1076-80.
- Brüning F. Die operative Behandlung der Angina pectoris durch Exstirpation des Halsbrustsympaticus und Bemerkungen über die operative Behandlung der abnormen Blutdrucksteigerung. *Klinische Wochenschrift*. 1923(2); 777-80.
- DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77(1):75-197.
- Esler M, Lambert G, Jennings G. Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens Suppl*. 1990;8(7):S53-7.
- Petersson MJ, Rundqvist B, Johansson M, et al. Increased cardiac sympathetic drive in renovascular hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(6):1181-7.
- Johansson M, Elam M, Rundqvist B, et al. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation*. 1999; 99:2537-42.
- 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(9671): 1275-81.
- Symplicity HTN-1 Investigators; Krum H, Barman N, Schlaich M, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5): 911-7.
- Symplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376 (9756):1903-9.
- Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):901-9.
- Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940-6.
- Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycaemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4): 559-65.